

Aus der Chirurgischen Universitätsklinik Erlangen
Direktor: Prof. Dr. med. G. Hegemann

Möglichkeiten zur Herabsetzung der äußeren Pankreassekretion

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Friedrich-Alexander-Universität
zu
Erlangen

Vorgelegt von
Horst Rudolf Weidenbusch
aus Frankfurt/Main

Aus der Chirurgischen Universitätsklinik Erlangen
Direktor: Prof. Dr. med. G. Hegemann

Möglichkeiten zur Herabsetzung der äußeren Pankreassekretion

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Friedrich-Alexander-Universität
zu



Vorgelegt von
Horst Rudolf Weidenbusch
aus Frankfurt/Main

Gedruckt mit der Erlaubnis der
Medizinischen Fakultät der Universität Erlangen.

Dekan: Professor Dr. F. Heim

Referent: Professor Dr. G. Hegemann

Tag der mündlichen Prüfung: 9. 10. 1959.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Normale Physiologie des Pankreas	
Anatomie des Pankreas	5
Druckmessungen in den Pankreasgängen	6
Möglichkeiten der Untersuchung der Pankreassekretion	6
Histologie des sekretorischen Pankreastells	6
Pankreassaft	7
Beziehungen zwischen der Pankreasdurchblutung und der Sekretion	8
Regulation der Pankreassekretion	9
1) Hormonale Steuerung	9
2) Neurogene Steuerung	9
3) Vasculäre Steuerung	10
4) Allgemeine Steuerung	10
5) Humorale Einwirkung	10
Fermente des Pankreas und Pankreassaftes	10
Inhibitoren	11
Pathologische Physiologie des Pankreas und seiner äußeren Sekretion	12
Verdaunstörungen	12
Veränderungen der Enzymkonzentrationen im Blut und Urin	12
Die sekretorische Pankreasinsuffizienz	12
1) Fehlerhafte oder mangelnde Ernährung	13
2) Toxine	13
3) Stauungen der Abflußwege	13
4) Selbstverdauung	14
5) Störungen der Gefäß-Nervenversorgung des Organs	15
Methoden der funktionellen Pankreasdiagnostik	15
Die chirurg. Möglichkeiten bei Pankreaserkrankungen	16
1) die akute hämorrhagische Pankreatitis	18
2) die chronisch rezidivierende Pankreatitis	25
3) die Pankreascysten	27
4) das Pankreascarcinom	27
5) die Pankreasfisteln	31
6) die postoperative Pankreatitis	32

Medikamentöse Einwirkung auf:

A. den azinären Teil des Pankreas	36
1) Banthin	36
2) Adrenalin	37
3) ACTH und Cortison	37
4) Propylthiouracil	38
Antibiotica	39
Röntgenstrahlen	39
B. den ductulären Teil des Pankreas	39
1) Diamox	39
2) Atropin	40
3) Darbid	41
C. die Fermente zur Inaktivierung	42
1) Sojabohneninhibitor	42
2) Trasylol	42
Literaturverzeichnis	45

Normale Physiologie des Pankreas.

Das Pankreas ist eine Drüse mit äußerer Sekretion, in deren Gewebe inkretorische Zellverbände eingelagert sind. Es werden somit im Pankreas zwei gänzlich verschiedene Substanzgruppen gebildet:

1. Eine Anzahl von Verdauungsfermenten und Salzen, die mit dem Pankreassaft in das Duodenum abgegeben werden und als äußere Sekretion des Pankreas bekannt sind,
2. verschiedene Inkrete wie das Insulin, Glukagon und der Lipocain-Faktor und noch einige Stoffe die auf das Gefäßsystem und den Parasympathicus einwirken, aber noch diskutiert werden, und die innere Sekretion des Pankreas darstellen.

Einige Bestandteile der äußeren Sekretion gehen auch normalerweise in das Blut über. Unter krankhaften Bedingungen treten hierbei gewisse Veränderungen auf, die diagnostisch von Bedeutung sind.

Anatomie des Pankreas.

Entwicklungsgeschichtlich entsteht das Pankreas aus einer ventralen und einer dorsalen Anlage, die sich zu einer Drüse vereinigen. Dabei entspricht der caudale Teil des Pankreaskopfes der ventralen Anlage, die Cauda und der Rest des Kopfes der dorsalen Anlage. Der doppelten Anlage entsprechend hat das Pankreas zunächst auch zwei Ausführungsgänge, den Ductus pancreaticus major, der das Gangsystem der dorsalen Anlage nach Verschmelzung zu einer einheitlichen Drüse mit dem Gangsystem der ventralen Anlage drainiert, und den Ductus pancreaticus minor, der den eigentlichen Abfluß der dorsalen Anlage darstellt, aber obliterieren kann und verschiedene anatomische Varianten zeigt. Der Ductus pancreaticus major vereinigt sich in den meisten Fällen kurz vor seiner Mündung in das Duodenum auf der Papilla duodeni major mit dem Ductus choledochus. Nach der Vereinigung der beiden Gänge kann sich eine taschenförmige Erweiterung des gemeinsamen Endstückes bilden, die Ampulla Vateri genannt wird. Die beiden Ausführungsgänge von Galle und Pankreas können aber auch getrennt auf der Papille münden. Es kommen auch accessorische Gänge vor, die direkt in den Darm münden (24). Die anatomischen Varianten der Einmündung des Ductus pancreaticus minor sind von KLEITSCH (96) beschrieben worden. Den Abfluß von Galle und Pankreassaft steuert der Sphincter Oddi. Der Sphincter besitzt glatte Muskelfasern die das duodenale Ende des Ductus choledochus und des Ductus pancreaticus einzeln, sowie glatte Mus-

kelfasern die den gemeinsamen Ausführungsgang zirkulär umgeben. Außerdem kann auch die Muskulatur des Duodenums auf den Abfluß des Gallen- und Pankreassekrets infolge des schrägen Durchgangs des gemeinsamen Ganges durch die Duodenalwand einen regulierenden Einfluß ausüben. Die Funktion des Sphincters ist von nervösen, hormonalen, chemischen und mechanischen Reizungen abhängig. Der Sphinctertonus wird durch Morphin und seine Derivate und durch Parasympathicomimetica erhöht.

Druckmessungen in den Pankreasgängen.

Über die Druckverhältnisse in den Ausführungsgängen von Pankreas und Gallenblase gibt es zahlreiche Arbeiten, die aber durch die Schwierigkeiten der Durchführung zu sehr unterschiedlichen Ergebnissen kommen. Übereinstimmend jedoch wird festgestellt, daß der Druck im Pankreasgang sowohl in Ruhe als auch nach Stimulierung durch Sekretin oder Mahlzeiten stets höher ist als im Gallengang (44). Zwischen der Saftmenge und dem Druck bestehen keine Beziehungen (171).

Möglichkeiten der Untersuchung der Pankreassekretion.

Die Sekretion des Pankreas kann auf folgende Weisen erforscht werden:

1. Gewinnung von Pankreassaft
 - a) durch Anlegen von Fisteln beim Tier und Beobachtungen von Fisteln beim Menschen,
 - b) durch Duodenalsondierung beim Menschen;
2. durch Untersuchungen des Blutes, Urins und Stuhls;
3. Prüfung der Wirksamkeit aus dem Pankreas gewonnener Extrakte *in vitro*;
4. Exstirpation des Pankreas und Beobachtung der dadurch bedingten Ausfallserscheinungen;
5. selektive Zerstörung einzelner Systeme des Pankreas durch geeignete Mittel oder Eingriffe und Beobachtung der Folgen;
6. Unterbindung des Ductus pancreaticus und Beobachtung der Ausfallserscheinungen.

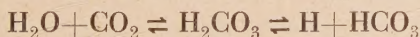
Histologie des sekretorischen Pankreasteils.

Wesentlicher Teil der Sekretbildung sind die sogenannten azinären Zellen. Es sind dies die im Inneren eines Endstückes liegenden serösen Drüsenzellen, deren apikaler Teil mit Granula gefüllt ist. Diese groben Körnchen lassen sich mit Eosin leicht färben, sie werden Zymogen- oder Proenzymkörnchen genannt. Sie sind die Vorstufen des Sekrets. Von der Zellbasis, an der der

Aufbau der Granula beginnt, bis zu ihrer Abscheidung als fertiges Sekret an der Zellspitze machen die Granula einen Reifungsprozeß durch, an dem der Golgi-Apparat maßgeblich beteiligt ist. Die Mitochondrien übernehmen den Transport der Granula zum Golgi-Apparat. Werden die Mitochondrien durch Röntgenstrahlung zeitweilig zerstört, so erfolgt der Weitertransport der Granula nicht, und der Reifungs- und Abscheidungsprozeß ist temporär unterbrochen (4, 59, und 79). Die azinären Zellen bilden hauptsächlich die Verdauungsfermente, während Wasser und Bicarbonat mehr von den Schaltstückzellen abgegeben werden (35, 40, 59).

Pankreassaft.

Der Pankreassaft ist eine farblose und geruchlose, fadenziehende, klare Flüssigkeit, deren spezifisches Gewicht beim Menschen 1004—1015 beträgt, bei einem pH-Wert von 8,7. Bei tätiger Drüse nach Stimulierung kann der pH-Wert auf 8,9 ansteigen. Der Pankreassaft besitzt infolge seines hohen NaHCO_3 -Gehaltes ein deutliches Säurebindungsvermögen. 105—135 ml 0,1 n HCL werden durch 100 ml Pankreassaft neutralisiert. An anorganischen Bestandteilen finden sich hauptsächlich Na^+ und Kl^+ sowie HCO_3^- und Cl^- , also Alkalikarbonate und Alkalichloride. In geringerer Konzentration finden sich Ca^+ , Zn^+ , HPO_4^- und SO_4^- sowie Mg^+ und Fe^+ Ionen (35). Die Sekretion der Elektrolyte im menschlichen Pankreas ist unter normalen und pathologischen Verhältnissen zunächst nach ihrer Abscheidung aus den azinären Teilen der Drüse dem Blut isotonisch. Die Isotonie bleibt bei Steigerung oder Hemmung der Sekretion gewahrt. Die Konzentration von Cl steht zur Konzentration von HCO_3 in umgekehrtem Verhältnis. Bei Sekretionssteigerung nimmt die HCO_3 -Konzentration zu (22, 35). Zur Bikarbonatbildung ist Carboanhydrase als Katalysator wirksam. Die Bildung von Bikarbonat in der Zelle erfolgt nach der Gleichung



Bei fortschreitendem Kontakt mit dem duktilären System wird in zunehmendem Maße das HCO_3^- -Ion gegen Cl^- -Ion ausgetauscht und der Pankreassaft, der in das Duodenum gelangt, hat eine niedrigere Bikarbonatkonzentration als bei seiner Entstehung (35, 36, 39, 40). Die Anionenkonzentration bleibt unter allen Bedingungen dabei gleich. Bei maximaler Sekretion enthält der Pankreassaft 5—6-mal mehr Bikarbonat als das Blut, bei Nachlassen der Sekretion erfolgt wieder eine Annäherung der Werte. Die wichtigsten anorganischen und organischen Bestandteile des Pankreassaftes sind (106):

Natrium	149,0 m e val/l
Kalium	4,3 m e val/l
Calcium	1,6 m e val/l
Chloride	95,0 m e val/l
Bicarbonat	61,0 m e val/l
Gesamteiweiß	1,82 g/100 ccm
Albumin	1,22 g/100 ccm
Globulin	0,6 g/100 ccm
Rest-N	39,0 mg/100 ccm
Harnstoff	20,2 mg/100 ccm
Harnsäure	1,22 mg/100 ccm

Die organischen Bestandteile betragen ca. 70% der Trockensubstanz mit Schwankungen von 40—88% je nach erfolgter Sekretionsauslösung. Der Eiweißgehalt beträgt nur ca. $\frac{1}{5}$ — $\frac{1}{6}$ der organischen Substanzen.

Die Sekretionsmengen beim Menschen sind sehr verschieden. Nach Cattell (15) ist die 24-Stundenmenge bei einem gesunden Jugendlichen etwa 1200 bis 2000 ml. Die Pankreassekretion ist bei einigen Species kontinuierlich, insbesondere wohl bei den Pflanzenfressern, beim Hund und beim Menschen scheint sie periodisch zu erfolgen.

Beziehungen zwischen der Pankreasdurchblutung und der Sekretion.

Seit Claude Bernard hatte sich folgende Anschauung festgesetzt:

1. Ein Ansteigen der Sekretion, gleich wodurch hervorgerufen, setzt ein Ansteigen der örtlichen Durchblutung voraus.
2. Eine Verringerung der lokalen Durchblutung setzt die Tätigkeit der Drüse herab.
3. Eine Vermehrung der Durchblutung der Drüse kann selbst ein Stimulans zu verstärkter Sekretion sein.

Mit diesen Anschauungen haben sich in jüngster Zeit Tan-
kel und Hollander (149) auseinandergesetzt. Sie fanden

- zu 1.: Es gibt noch kein Experiment welches bei verstärkter Sekretion eine Zunahme der Durchblutung des Organs nachweist;
- zu 2.: Abgesehen von einer minimalen Menge an strömendem Blut, das zur Erhaltung der Zellfunktion erforderlich ist, bewirkt eine Drosselung des Blutstromes keine parallele Sekretionsminderung;
- zu 3.: Ein Ansteigen der Durchblutung allein führt noch nicht zum Anstieg der exokrinen Sekretion.

Regulation der Pankreassekretion.

Während der Verdauung wird die Sekretion des Pankreas durch hormonale, neurogene und vasculäre Faktoren gesteuert.

Hormonale Steuerung.

Bayliss und Starling isolierten 1902 aus der Mukosa des Duodenums das Sekretin. In der Folgezeit wurden aus dem Sekretin noch vier weitere Wirkstoffe isoliert, die auf die Verdauung in bestimmter Weise einwirken (39). Diese Stoffe sind:

1. Das eigentliche Sekretin, das bei i. v.-Gabe eine wässrige Flüssigkeit mit hoher Bikarbonatkonzentration und niedrigem Enzymgehalt anregt,
2. Pankreozymin (64), das die Sekretion von einem viskösen Saft niedrigen Bikarbonatgehaltes und hohen Enzymgehaltes bewirkt,
3. Hepatocrinin, das einen dünnen Gallenfluß hervorruft,
4. Cholezystokinin, das die Gallenblase zu Kontrakturen veranlaßt und
5. Enterocrinin, das die Sekretion von Darmsaft stimuliert.

Die Wirkung von Sekretin und auch von Pankreozymin wird durch Atropin oder Ergotamin nicht wesentlich verändert. Daraus wird geschlossen, daß Sekretin und Pankreozymin nicht über die sekretorischen Fasern oder über sympathische oder parasympathische Nervenendigungen im Pankreas, sondern direkt auf die Drüsenzellen wirken. Trypsin und Pepsin spalten Sekretin und machen es unwirksam. Intravenöse Gaben von Sekretin werden in der Klinik als „Sekretintest“ genutzt um gewisse Störungen der Pankreasfunktion zu erkennen (37, 59, 93, 133). Gleiche sekretorische Wirkung wie das Sekretin hat Histamin (150).

Neurogene Steuerung.

Das Pankreas hat sympathische und parasympathische Fasern. Vagusreizung zeigte im Experiment vor und nach Vagotomie einen an Enzymen reichen, aber an Menge und Bikarbonatgehalt armen Pankreassaft (39). Die Wirkung der sympathischen Fasern ist nicht so klar. Der Splanchnicus enthält motorische Fasern, die die Enzymsekretion vermehren. Dreiling nimmt an, daß die vegetative Stimulation des Pankreas ein Zusammenwirken der anregenden und hemmenden Aktionen auf das sezernierende azinäre Parenchym ist, überlagert von den Sekretionsänderungen durch den Blutzufluß.

Vasculäre Steuerung.

Nach Dreiling (39) hat eine Verminderung der Durchblutung eine Verminderung der Sekretion und umgekehrt zur Folge. Tankel und Hollander (149) sind, wie schon angeführt, zu anderen Ergebnissen gekommen.

Allgemeine Steuerung.

Bei der Verdauungstätigkeit nimmt die Sekretion des Pankreas zu. Die spezifischen Stimulantien im Magenchymus sind hauptsächlich HCl, Proteine und angedaute Proteine, Kohlehydrate und Fette, sowie Fettverdauungsprodukte. Jede dieser Substanzen ruft eine spezifische Sekretion des Pankreas hervor. HCl erzeugt wie Histamin und Alkohol einen wässrigen, bikarbonatreichen und enzymarmen Saft vom Sekretintyp. Kohlehydrate, die bei der ruhenden Drüse nicht sekretlockend sind, vermehren bei der tätigen Drüse den Enzymausstoß in mittlerem Maße. Die Proteine und Fette und ihre Verdauungsprodukte sind kräftige Sekretlocker, die einen Pankreassaft von hohem Enzymgehalt bei geringer Flüssigkeits- und Bikarbonatmenge stimulieren (Saft vom Pankreozytm — vaginal — Typ). Stärkste Reize sind Fett und Fettsäuren im Duodenum, die einen Pankreassaft von 1—6 g% Eiweißgehalt hervorlocken (4).

Humorale Einwirkung.

Gewisse pathologische Erscheinungen lassen daran denken, daß es außer den oben genannten Wegen der Steuerung der Pankreassekretion noch Substanzen gibt, die nach ihrer Resorption auf humoralem Wege auf die sekretorischen Pankreaszellen einwirken (50).

Die Fermente des Pankreas und Pankreassaftes.

Die im Pankreas und Pankreassaft vorhandenen Fermente sind (30):

1. Proteasen

- a) Trypsin (inaktiv als Trypsinogen)
- b) Chymotrypsin (inaktiv als Chymotrypsinogen)
- c) Aminopolypeptidase
- d) Dipeptidase
- e) Prolinase
- f) Karboxypolypeptidase (inaktiv als Pro-Karboxypolypeptidase)
- g) Protaminase
- h) Elastase
- i) Prokinase, als Vorstufe der Enterokinase des Darmsaftes.

2. Esterasen

- a) Lipase
- b) Lezithinase A+B
- c) Phosphatase
- d) Cholinesterase

3. Karbohydrasen

- a) Amylase
- b) Maltase

4. Nuklease

5. Kohlensäureanhydratase

6. Dopaoxydase

Die Proteasen setzen die Spaltung der Proteine, die im Magen durch Pepsin beginnt, fort. Trypsin spaltet die denaturierten Proteine, Arginin- und Lysinverbindungen, bis zu Polypeptiden, Aminosäuren und Ammoniak auf. Chymotrypsin hat eine erhebliche Koagulationswirkung auf Milch und wirkt weiter auf die durch Pepsin und Trypsin gebildeten Spaltprodukte. Trypsin erhöht die Blutgerinnung, möglicherweise durch die Umwandlung von Prothrombin in Thrombin. Chymotrypsin hat auf die Blutgerinnung keinen Einfluß.

Trypsininhibitoren.

Im Pankreas wird eine Substanz nachgewiesen, die Trypsin inhibiert. Dieser natürliche Inhibitor ist ein Polypeptid vom Molekulargewicht 6000 (166). Das Blut enthält ebenfalls Proteinasehemmer, sodaß Trypsin im Blut normalerweise nicht nachgewiesen werden kann. Weitere Trypsinhemmstoffe sind aus Sojabohnen (Sojabohneninhibitor des Trypsins) (8, 111 und 161) und aus Hühnereiweiß (Ovomukoid) gewonnen worden, Heparin wurde bei Hunden als antitryptische Substanz erprobt (120). Natrium-Formaldehyd-Sulfoxylat (NFS), Acridin (36) und Cysteinhydrochlorid (111, 123) sowie Di-Isopropyl-Fluorophosphat (161) erwiesen sich gleichfalls als Trypsininhibitoren. Werle und Mitarbeiter (168) zeigten, daß ein Kallikreinaktivator ebenfalls die Wirkung des Trypsins, des Chymotrypsins und anderer Proteinase hemmt.

Die Esterasen spalten die Fette in Glycerol, Fettsäuren und Monoglyceride. Auch die Lipase muß aktiviert werden um wirksam sein zu können, der Aktivierungsmechanismus ist aber noch nicht erklärt.

Lipaseinhibitoren.

Die Wirkung der Lipase kann durch Chinin und Natrium-Formaldehyd-Sulfoxylat (123) aufgehoben werden. Zu weiteren

Hemmstoffen gehören Thyroxin, Fettsäuren, Albumin und Oxy-säuren. Die Karbohydrasen zerlegen Glykoside in Zucker und Aglykon, sowie die übrigen Saccharide bis zu Dextrinen und Zuckerbausteinen.

Pathologische Physiologie des Pankreas und seiner äußeren Sekretion.

Pathologische Störungen der äußeren Sekretion des Pankreas führen über eine qualitativ oder quantitativ mangelhafte Sekretion von Pankreassaft zu:

1. Verdauungsstörungen
2. Veränderungen der Enzymkonzentration in Blut und Urin
3. Veränderungen der Blutgerinnung
4. Veränderungen der Sekretionsfähigkeit.

1. Verdauungsstörungen.

Diarrhoe weist auf eine sekretorische Insuffizienz des Pankreas hin. Eine Steatorrhoe und / oder Acotorrhoe findet sich bei einem Mangel an Proteasen und vor allem an Esterasen. Stuhluntersuchungen geben einen Überblick über die Vollständigkeit der Verdauung und über den Grad der Aufnahme der Nahrungsmittel. Unvollständige enzymatische Verdauung bewirkt, einen klumpigen Stuhl mit hohem N-Gehalt, unverdaulichem Fett und wenig Fettsäuren, unvollständige Absorption ist durch hohen N-Gehalt, hohen Fett- und Fettsäuregehalt und durch niedriges Neutralfett gekennzeichnet. Gelatinetest, Stärketest und der J¹³¹-Test geben Aufschluß über die Kohlehydrat- und Eiweißverdauung.

2. Veränderungen der Enzymkonzentrationen im Blut und Urin.

Die Serumamylasebestimmung im Blut und Urin ist die gewöhnlich angewandte Untersuchung. Bei einem Abfall der Blutamylase muß an adrenocorticalen Stress, Leberparenchymschädigungen und fortgeschrittene Pankreaszerstörung gedacht werden. Eine erhöhte Serumamylase findet sich bei der akuten Pankreatitis. Eine Erhöhung der Urinamylase weist auf akute Pankreatitis hin. Trypsin im Blut konnte bisher wegen der Anwesenheit von Trypsinhibitoren im Blut nicht nachgewiesen werden, eine indirekte Methode ist jedoch neuerdings bekannt geworden (107).

Die sekretorische Pankreasinsuffizienz.

Die normale Sekretion des Pankreas wird insuffizient unter den folgenden pathogenen Einflüssen:

1. Fehlerhafte oder mangelnde Ernährung
2. Toxine
3. Stauungen der Abflußwege
4. Selbstverdauung
5. Störungen in der Gefäß-Nerven-Versorgung des Organs.

1. Fehlerhafte oder mangelnde Ernährung.

Aus Tierexperimenten und Beobachtungen wie sie sich beim Kwashiorkor und bei Unterernährung am Menschen ergeben haben, geht hervor, daß das Pankreas mit seinem starken Eiweißstoffwechsel bei einer Unterernährung, besonders bei Mangel an Proteinen, schwer geschädigt wird (71). Atrophie der Drüse und cystische Fibrose kann die Folge sein. Eine nekrotisierende Pankreatitis entsteht, wenn die biologisch wichtige Aminosäure Methionin durch Äthionin, in dem die Methylgruppe ersetzt ist, verdrängt wird. Diese Äthioninpankreatitis ist ein aufschlußreicher Modellfall für die Pathologie des Pankreas (73). Die Enzymaktivität im Duodenum ist stark herabgesetzt, insbesondere wird Mangel an Trypsin festgestellt (59). Bei der akuten Pankreatitis wird als ätiologischer Faktor immer wieder der Alkoholabusus genannt. Hier wird angenommen, daß der ständige extreme Sekretionsreiz sowohl direkt als auch indirekt über den Weg: Magensaftproduktion — Sekretionsbildung — Pankreassekretion das Pankreas zur Erschöpfung bringt und somit einen auslösenden Faktor der Pankreatitis bildet.

2. Toxine.

Das Parenchym des Pankreas kann durch eine Reihe von Giften geschädigt werden. Die akute Tetrachlorkohlenstoffvergiftung führt zu einer vorübergehenden Hemmung der äußeren und inneren Sekretion des Pankreas. Unter den Toxinen muß auch hier der Alkohol noch einmal erwähnt werden. Cortisongaben bei Kaninchen (7, 148), sowie beim Menschen (14) führten zu Veränderungen der Sekretion und zu pankreatitischen Herden. Auch Viren können die Sekretion des Pankreas beeinflussen (169).

3. Stauungen der Abflußwege.

Durch Steinbildungen in den Ausführungsgängen oder durch Spasmen und Metaplasien im Sphincter kann sich das Pankreassekret stauen. Ein Stein kann nach der alten Regel von Opie-Halsted nur dann Ursache zum Gallenreflux sein, wenn er größer ist als die Papillenmündung, aber kleiner als die gemeinsame Endstrecke der Gänge ist. Größere Steine komprimieren

beide Gänge und schließen die Möglichkeit eines Gallenrefluxes aus. Eine Rückstauung von Pankreassaft in das sezernierende Organ bewirkt zunächst nur Oedem und Aufhebung der Fermentsekretion (4, 11, 125).

Erst bei stärkster Reizung durch Sekretin kommt es bei Gangverschluß zur Ausbildung einer hämorrhagischen Pankreatitis. Unter physiologischen Drucken kann sich Galle 60 Tage im Pankreasgang befinden ohne daß eine Pankreasnekrose eintritt (23).

4. Selbstverdauung.

Als auslösende Faktoren werden die Gallenrefluxtheorie durch Steine oder Sphincterspasmus und -Verschluß einerseits und Parenchymschädigung durch Gefäßschaden, allergische Momente und vegetative Dystonie andererseits angeführt. Der Gallenreflux ist zur Auslösung der Autolyse schon deswegen nicht erforderlich, da Trypsinogen durch körpereigene (Elektrolyte, HCl, Trypsin) oder körperfremde (Bakterien) Bestandteile aktiviert werden kann. Nach VOSSCHULTE (157) ist lediglich der Faktor „Stauung“, und nicht Gallenreflux in das Pankreasgangsystem ein Anstoß zur Entwicklung einer Pankreasnekrose. So fern Trypsin in der Zelle vorhanden ist, und diese zur Verdauung bereit ist, kann es stets zur Autodigestion kommen. Die Störung des Zellstoffwechsels ist das zentrale Problem der akuten hämorrhagischen Pankreasnekrose (28). Das Freiwerden von Zytokinase aus der zerfallenden Zelle ermöglicht die Trypsinwirkung innerhalb des Organs und die Selbstverdauung beginnt. Es gehören zur Selbstverdauung drei Faktoren:

- | | |
|--|----------------------------------|
| 1. Gangstop | } beides führt zum Speicheloedem |
| 2. Sekretionsreiz | |
| 3. Gewebsschädigungen der azinären Zellen. | |

Die Gewebsschädigung der azinären Zellen durch die Salze der Glykochol- und Taurocholsäure, die die Lipase aktivieren, führt vornehmlich zur Pankreasfettgewebsnekrose. Hier spielt also das Eindringen von Galle eine Rolle, jedoch ist ein Eindringen in die interstitiellen Räume erforderlich (29, 67, 110), die Anwesenheit im Gangsystem allein genügt nicht (23). Zum Bilde der akuten hämorrhagischen Pankreasnekrose kommt es im Experiment bei der Aethioninpankreatitis (95), der Tetrachlorkohlenstoffvergiftung, der histotoxischen Hypoxydose durch Monojodacetat (4) oder durch temporäre Ligatur der Arterien (125) neben den oben angeführten Voraussetzungen.

5. Störungen der Gefäß-Nervenversorgung des Organs.

Störungen von seiten der Blutgefäße des Pankreas können sowohl in kleinen Thromben als auch in arteriell-embolischen Verschlüssen vorliegen. Die Folge ist:

1. eine mangelhafte Sauerstoffversorgung der Zellen, in denen durch die anoxische Schädigung Zytokinase frei wird und
2. ein Mangel an Zuführung von Stoffen, die die Zelle zur Fermentproduktion braucht.

Das Nervensystem hat auf die Sekretbereitung und die Sekretauslösung einen gewissen Einfluß, sowohl direkt durch Regulierung der sich im Inneren der Zelle abspielenden Stoffwechselvorgänge als auch indirekt über das Gefäßsystem.

Eine Zusammenstellung der Methoden der funktionellen Pankreasdiagnostik findet sich bei RICHTERICH (132). Er teilt sie ein in:

1. In vitro — Bestimmung der Enzymkonzentration.

a) Plasma

Direkt: Amylase, Lipase, Antithrombin.

Nach Provokation: Amylase, Lipase, Antithrombin.

b) Urin

Direkt: Amylase, Lipase.

c) Duodenalsaft

Nüchternsekret: Wasser, HCO_3 , Amylase, Lipase, Trypsin.

Nach Reiz: Äther, Sekretin (30, 34, 37, 59, 93, 133), Wasser, HCO_3 , Amylase, Lipase (93), Trypsin, Pankreocymmin (104, 102).

d) Stuhl

Direkt: Trypsin, Amylase, Lipase

e) Exsudate (Pleura, Peritoneum)

Direkt: Amylase, Lipase.

2. In Vivo — Bestimmungen der Enzymaktivität.

a) Stuhl

Direkt: Makroskopische und mikroskopische Untersuchung, Fett- und Stickstoffanalysen

Indirekt: Nach Belastung mit Fett: Fett- und Stickstoffanalysen.

b) Plasma

Orale Kohlehydratbelastung

Orale Fettbelastung

Orale Eiweißbelastung.

Die chirurgischen Pankreaserkrankungen und ihre Therapie.

Zu den chirurgischen Erkrankungen des exocrinen Pankreas rechnen wir:

1. die akute hämorrhagische Pankreatitis, die nach pathologisch-anatomischen Gesichtspunkten besser als eine akute hämorrhagische Pankreasnekrose bezeichnet wird. Sie verlangt, wie später angeführt wird, zu Beginn eine konservative Behandlung, gelangt aber wegen der Dramatik des „akuten Oberbauches“ meist in die Hände der Chirurgen;
2. die chronisch rezidivierende Pankreatitis, die häufig eine konservative Behandlung erfährt, aber zu gewissen Zeiten ihres Verlaufes eine unbedingt chirurgische Indikation hat;
3. die Pankreascysten, die sich als Folgeerscheinung der Sekretstauung bei der chronischen Pankreatitis entwickeln und eine innere Drainage der Cysten erfordern;
4. das Pankreascarcinom, das bei rechtzeitiger Erkennung durch Operation des Kopfteles oder durch Totalresektion einer Heilung zugeführt werden kann und
5. die Pankreasfisteln, die während ihres Bestehens für die Funktion der äußeren Sekretion von allergrößtem Interesse sind und teilweise durch chirurgische Maßnahmen zur Ausheilung gebracht werden können;
6. Ungewöhnliche Formen der Pankreaserkrankungen (2)
 - a) hereditäre Pankreatitis
 - b) schmerzlose akute und chronische Pankreatitis
 - c) die primäre Atrophie des Pankreas.

Die chirurgischen Möglichkeiten bei Pankreaserkrankungen.

Die Pankreaserkrankungen haben so viele verschiedene ätiologische Ursachen mit ebensovielen pathologischen Folgezuständen, daß es keine chirurgische Standardmaßnahme gibt, die allen Veränderungen gerecht wird (163). Frühzeitige Diagnose und frühzeitige chirurgische Therapie kann den destruktiven Prozeß aufhalten. Es soll im Folgenden ein Überblick über die verschiedenen chirurgischen Maßnahmen bei den Pankreaserkrankungen gegeben werden.

1. Chirurgische Therapie der akuten Pankreatitis.
2. Chirurgische Therapie der chronischen Pankreatitis.
3. Chirurgische Therapie der Cysten.
4. Chirurgische Therapie des Pankreascarcinoms.
5. Chirurgische Therapie zur Sekretionsverminderung.

1. Bei der akuten hämorrhagischen Pankreatitis oder akuten hämorrhagischen Pankreasnekrose ist bei Erweichung des Organs eine Laparotomie zur Abzeßeröffnung und Drainage erforderlich.
2. Bei der chronischen rezidivierenden Pankreatitis sind es vor allem die druckentlastenden Operationen (15, 84, 101, 110, 126, 129):
 - a) Die Papillotomie;
 - b) Anastomosenbildung zwischen dem Pankreas- und Gallengangssystem einerseits und dem Dünndarm andererseits, hauptsächlich als
 Pankreatico-jejunostomie
 Pankreatico-ducto-jejunostomie
 Choledocho-jejunostomie;
 - c) Teilresektionen des Pankreas (Pankreasschwanzresektionen) und Anastomosierung des Pankreaskörpers bzw. -Ganges mit dem Jejunum als Pancreatico-jejunostomie in Form einer Y-Roux-Anastomose.
3. Die Cystenoperationen in Form von Cystoentero-Anastomosen mit einer nach dem Roux'schen Prinzip ausgeschalteten Dünndarmschlinge oder Anastomose mit dem Magen, oder die Marsupialisierung.
4. Teilresektionen oder Totalexstirpationen bei Pankreascarcinom.
5. Chirurgische Maßnahmen fern vom Pankreas dienen der Sekretionsverminderung als subtotale Gastrektomie oder als Vagotomie und Splanchniektomie und sollen der Vollständigkeit halber hier erwähnt werden.

Ätiologie der akuten Pankreatitis.

Auf Grund vieler experimenteller und klinischer Erfahrungen ergibt sich, daß für die Entstehung einer akuten Pankreatitis ätiologische Faktoren zusammentreffen müssen, ehe es zur Erkrankung der Drüse kommt (52, 71). Sie sollen hier nur kurz erwähnt werden. In den meisten Arbeiten, besonders der älteren Zeit, taucht immer wieder der Gallenreflux durch den „common channel“ (113) auf. Es müssen jedoch nicht anatomische Verhältnisse dafür vorliegen, in einer neueren Veröffentlichung wird von einem „functional common channel“ gesprochen (30). All diesen Vorstellungen liegt der Faktor „Stauung“ (157) zu Grunde. Weitere ätiologische Faktoren sind die Aktivatoren der Pankreasfermente: Taurocholsäure, HCl, Kalziumsalze, Gewebeextrakte und Bakterien. Bei allen akuten Infektionskrankheiten

wird das Pankreas mitbetroffen (71) Opulente Mahlzeiten, Alkoholabusus, Mangelernährung, Ileus, Urämie und Gravidität werden auch als Ursachen genannt. Für den Chirurgen sind Traumen und Gallenwegserkrankungen, besonders die Cholelithiasis, als ätiologische Faktoren der akuten Pankreatitis wichtig. Außer den Traumen durch Gewalteinwirkung auf das Pankreas führen auch Operationen am Pankreas zur Pankreatitis. Hierbei ist der direkte Kontakt vasculären Pankreasgewebes mit Pankreasenzymen von hohem Trypsingehalt der eigentliche Grund der postoperativen Pankreatitis. Wenn hauptsächlich Wasser und anorganisches Sekret gebildet wird, kommt es beim Verschuß der Gänge nur zum Pankreasödem, beim Vorhandensein von Lipase zur Fettnekrose und bei Anwesenheit von Trypsinogen, was von der vagalen Reizung abhängt, zur hämorrhagischen Nekrose (43).

Die akute hämorrhagische Pankreatitis oder die akute hämorrhagische Pankreasnekrose.

Der erste Schritt zur Pankreatitis ist eine Permeabilitätsstörung im sezernierenden Epithel. Diese endogene Permeabilitätsstörung führt zunächst zu einem Austritt von Elektrolyten und Wasser. Es kommt zur Ausbildung eines Oedems. Das Oedem des Pankreas, das man nach RICHTERICH (132) besser als seröse Pankreatitis bezeichnen sollte, enthält den Schlüssel zum Verständnis der Pankreaspathologie. Das Pankreas besitzt nur eine beschränkte Reaktionsweise und reagiert auf verschiedene pathogene Faktoren stereotyp mit einem Krankheitsmechanismus, in dem das Bauchspeicheldrüsenödem eine zentrale Stellung einnimmt. Schreitet die Permeabilitätsstörung fort, so kommt es zu einem Austritt von Eiweißen aus den azinären Zellen, Leucocyten und Erythrocyten aus dem periazinären Kapillarsystem. Durch den Austritt des Eiweißes in das interstitielle Gewebe kommt es zu einem verminderten Austausch von Sauerstoff zwischen Zellen und Kapillarsystem und zu einer Verringerung des Stoffwechsels. Es findet aber auch rein mechanisch durch das Oedem eine Kompression des Gangsystems statt. Durch Rupturen des Gangsystems tritt dann der stark alkalische Pankreassaft in das Interstitium über. Bei der exogen verursachten Permeabilitätsstörung erfolgt primär der Übertritt des Pankreassaftes in das Gewebe durch die Ruptur der Gänge. Beide Ereignisse, die endogene und die exogene Störung, führen zu dem gleichen Endzustand. Das zweite Stadium der Erkrankung wird durch die Enzymentweichung charakterisiert. Die Amylase diffundiert rasch durch den extrazellulären Raum und ist daher

schnell nachweisbar. Sie ist von großer diagnostischer, aber nicht pathogener Bedeutung. Im Frühstadium der Erkrankung ist Absaugung der Peritonealflüssigkeit, die bei Vorliegen einer akuten Pankreasnekrose hämorrhagisch ist und einen hohen Amylasegehalt aufweist, an Stelle einer Laparatomie angezeigt (117). Schon beim Pankreasoedem steigt die Serumamylase an, bei der akuten Pankreatitis sowie bei Pankreatitiden traumatischer, bakterieller oder toxischer Art ist die Serumamylase deutlich erhöht. Der Anstieg ist bei all diesen Erkrankungen schnell und vorübergehend, manchmal nur einige Stunden, meist 1—2 Tage. Die Urin-Amylaseerhöhung hinkt nach und kann noch nach bereits abfallender Serum-Amylasekonzentration einen diagnostischen Hinweis geben (39, 59, 93, 130, 133). Untersuchungen von DREILING und Mitarbeitern (41, 42) lassen den Schluß zu, daß die Serumamylase nicht — wie allgemein angenommen wird — aus dem Pankreas kommt, sondern hauptsächlich aus der Leber.

Die Lipase liegt im Pankreassaft bereits in aktiver Form vor. Sie führt bei ihrer Penetration zu Fettgewebsnekrosen im Pleuraraum und Peritoneum. Das sezernierende Pankreasparenchym selbst wird kaum geschädigt (4, 49, 145). Nach POPPER und NECHELES (121) kommt es zur Erhöhung der Blut-Amylase und Blut-Lipase bei Schädigung des Pankreas oder Retention seiner Sekrete hauptsächlich durch das Einfließen pankreatischer Enzyme in den Hauptkreislauf über die Pfortader oder die Lymphe des Ductus thoracicus.

Die Rolle des Trypsins ist umstritten. Es wird für die lokalen Nekrosen und Hämorrhagien verantwortlich gemacht. Gegen eine solche Wirkung spricht:

1. Trypsin kann lebende, vitale Zellen nicht angreifen, es kann daher nicht intakte Drüsengang- und Gefäßzellen zerstören. Es beschleunigt höchstens die Abräumung bereits nekrotischer Gewebsmassen.
2. Nur das im Pankreassaft vorhandene Trypsin befindet sich in aktiver Form, es wird aber durch den gleichzeitig sezernierten Inhibitor unwirksam gemacht (85, 86, 132).
3. Es ist nicht gelungen aktives Trypsin im Pankreasoedem, peritonealen Exsudat oder Blut nachzuweisen, wahrscheinlich ebenfalls durch die Anwesenheit eines Trypsininhibitors. Eine Möglichkeit, die proteolytische Wirkung des Trypsins im interstitiellen Gewebe zu erklären, wäre die Annahme einer Verschiebung des Gleichgewichtes zwischen Trypsin und Trypsininhibitor (86).

Eine beachtenswerte neue Methode das Trypsin auf indirektem Wege im Serum nachzuweisen und zu bestimmen wurde

1958 von NARDI (107) angegeben. Hierbei wird Trypsin durch seine enzymatische Wirkung auf Alpha-benzylol-argininamidhydrochlorid, die Benzylarginin und Ammoniak entstehen läßt, durch Messung des Ammoniaks bestimmt. NARDI glaubt, daß dieser Test für Pankreaserkrankungen empfindlicher und verlässlicher ist als die Serum-Lipase- und Serum-Amylasebestimmung.

Infolge der Permeabilitätsstörungen der Gefäße und Zellen kommt es zur Anoxie und Nekrose des Gewebes. Hier können die proteolytischen Enzyme angreifen und die geschädigten Zellen verflüssigen. Die Nekrobiose und Nekrose gibt Anlaß zu Gewebsschädigungen, sodaß es zu lokalen Blutungen kommt. Es muß hervorgehoben werden, daß, während diese Veränderungen im Gange sind, immer noch intakte Organteile vorhanden sind, die Sekret produzieren und damit den Prozeß weitertreiben. Hier liegt ein Ansatzpunkt für die medikamentöse Therapie. Weitere diagnostische Zeichen sind Erhöhung der Leucocytenwerte, gelegentlich findet sich eine Lymphopenie, bei Zerstörung der Inselzellen kann es zu einer leichten, auf Insulin ansprechenden Glykosurie kommen (25).

Gelegentlich findet man Hypothrombinämie und Erhöhung der alkalischen Phosphatase (130). Diagnostisch und prognostisch wichtig ist der Abfall des Serunkalziums bei der Pankreasnekrose. Werte unter 7 mg% gelten als infaust (130, 159). WANG beobachtete bei der akuten Pankreatitis eine Lipaemie. Die Bestimmung der Gerinnungsfaktoren im Blut erscheint bei Pankreaserkrankungen aussichtsreich (71). INNERFIELD (80) glaubt, daß das normalerweise ins Blut abgegebene Trypsin für das Gleichgewicht zwischen thrombotischen und anticoagulierenden Faktoren verantwortlich ist. Der Antithrombinspiegel ist bei Atrophie der Drüsenzellen mit verminderter Anwesenheit von Trypsin erniedrigt und bei den Erkrankungen mit Fermententgleisung (72, 89, 170) und erhöhtem Blut-Trypsingehalt entsprechend erhöht. DREILING und Mitarbeiter (38) fanden Thrombophlebitiden bei allen Pankreaserkrankungen, nicht nur beim Pankreascarcinom. Im Elektrokardiogramm werden häufig Veränderungen gefunden, die für Coronarbeteiligung und Myocardinfarkt charakteristisch sind. Erhöhte Serumamylase und Zeichen für Myocardinfarkt im EKG sprechen differential diagnostisch für das Vorliegen einer akuten Pankreatitis (71). Liegt eine hypertonische Dyskinesie des Sphincter Oddi vor, durch laparoskopische Cholecysto-Cholangiographie nachzuweisen (70), so kommt eine spätere chirurgische Behandlung (Papillotomie) in Betracht.

Therapieprinzipien:

Für die Behandlung der akuten Pankreatitis ergeben sich folgende Prinzipien:

1. Aufrechterhaltung der Haemodynamik, d.h. Blutersatz und Gefäßtonisation bzw. Nerval-reflektorische Durchblutungsregulation und Lösung des örtlichen Gefäßkrampfes.
2. Behandlung der Permeabilitätsstörung, die wesentlich schwieriger ist. Örtliche Oedeme werden von Antihistaminica und vegetativen Blockadestoffen fast gar nicht beeinflusst (97). Jedoch sollten Calcium und Antihistaminica zur allgemeinen Kapillarabdichtung versucht werden (75).
3. Ausgleich der Elektrolytverluste. Die Elektrolytverschiebungen bei der allgemeinen Membranstörung verlangen Na- und Cl-Zufuhr. Nach Operationen sind auch K-Verluste auszugleichen.
4. Verhinderung von Fermentstörungen. Die Vermeidung von Fermentstörungen ist ein biochemisches Problem, ein Problem der Entgiftung. Hierbei wird angestrebt, daß:
 - a) Die Bildung von körpereigenen Giften verhindert oder verringert,
 - b) ihre Resorption am Schädigungsort verhindert oder verzögert,
 - c) ihre Bindung an entgiftende Substanzen begünstigt,
 - d) ihre Ausscheidung beschleunigt und
 - e) ihre Wirkung auf das Erfolgsorgan blockiert wird.

Zu a): Die Bildung und Wirkung der Zerfallsgifte ist von der Temperatur abhängig. Die Senkung der Temperatur um 0,1 Grad Celsius reduziert den Stoffwechsel um 13% (97).

Zu b): Ist Resorptionsverzögerung bei der akuten Pankreasnekrose nicht möglich, da Excision und Austauschsysteme, etwa den Herz-Lungen-Systemen entsprechend, nicht zur Anwendung kommen können.

Zu c): Die Bindung bereits im Blut kreisender Gifte kann durch Periston N oder Serum-Eiweißkörper, die eine Kolloidschutzwirkung und Fermenthemmwirkung besitzen, erfolgen (97).

Zu d): Zur Ausscheidung toxischer Substanzen ist die Nieren- und Darmfunktion einer therapeutischen Beeinflussung leichter zugänglich.

Zu e): Protektiv wirkende Substanzen sind Cystein, Methionin sowie Penicillin und Aureomycin, letztere auch wenn bakterielle Prozesse fehlen.

Frischblut enthält antiproteolytische Faktoren und ist deshalb bei autolytisch bedingten Intoxikationen von Vorteil (97).

Für den Kliniker ergeben sich daraus die folgenden Gesichtspunkte: Die Therapie der akuten Pankreatitis ist in erster Linie konservativ (nur gelegentlich ist chirurgisches Eingreifen erforderlich). Sie besteht in den ersten Tagen in:

- konservativ: 1. Schmerzbekämpfung,
2. Erhaltung des Elektrolytgleichgewichtes,
3. Schockbekämpfung,
4. Infektionsprophylaxe,
5. Hemmung der Enzymaktivität,
6. Hemmung der Sekretion;
chirurgisch: 7. Abszeßspaltung.

Ausführliche Übersichten finden sich bei HENNING und HEINKEL (71), RICHMANN (130), BERK (8), BOCKUS (12), FOGERSON (51), FUCHSIG und STERN (53), HEINZE (68), JONES, KEITH und BONTA (90), THOMPSON und DERRICK (153).

1. Schmerzbekämpfung.

Morphin und seine Derivate sollten wegen ihrer Wirkung auf den Tonus des Sphincter Oddi bzw. der Muskulatur des Duodenum nicht angewandt werden. Spasmolytica, Nitrite (130) sowie Novocain sind angezeigt. Grenzstrangblockade (8, 112, 153), epidurale Anaesthesie (12), und intravenöse Gaben von Novocain sind empfohlen worden. Banthin, das wie ein Ganglienblocker wirkt (130), wird bei den Sekretionshemmern noch ausführlicher erwähnt. Demerol wird an Stelle von Morphin gegeben (130).

2. Erhaltung des Elektrolytgleichgewichtes.

Die Störung des Elektrolytgleichgewichtes wird durch das Erbrechen, Blutungen und den Bicarbonatverlust bedingt. Na und Cl müssen zugeführt werden in Form von Ringerscher oder Darrowscher Lösung, um eine Verarmung an Na und der drohenden Hypochloraemie zu begegnen. K-Verluste müssen kontrolliert werden, da sie nach ausgedehntem Gewebeuntergang und nach Operationen ersetzt werden müssen. Die Hypocalcaemie erfordert 10—20 ccm einer 10%-igen Calcium-Gluconatlösung täglich (130). Wegen der Störung des KH-Stoffwechsels dürfen Glukoselösungen mit Vorsicht gegeben werden, bei erhöhten Blutzuckerwerten 10E Insulin täglich (25).

3. Schockbekämpfung.

Die Schockwirkung ist die Folge der Blutungen, der Nekrosenbildung sowie des Eindringens toxischer Flüssigkeitsmengen in das Abdomen. Zur Auffüllung des Blutvolumens dienen Vollblut (45, 46) und Plasma-Infusionen. Verwandt werden 300—500 ccm einer konzentrierten Lösung menschlichen Serum-Albumins täglich, 3—5 Tage lang (91). ELLIOT und Mitarbeiter (46) behandelten 5 Patienten mit akuter Pankreatitis mit 200 ccm Humanserum bis zur Gesamtmenge von 1200 ccm, wobei sie außer der Auffüllung des Blutvolumens auch die antitryptische Wirkung des Serums hervorheben. Weitere Mittel zur Schockbekämpfung sind Hydrocortison, 100 mg alle 6 Stunden (147), Cortison (48, 61, 87, 88), ACTH (47, 142) und Prednison (134).

4. Infektionsprophylaxe.

Die Wirksamkeit der Breitbandantibiotica besteht nicht nur in der Infektionsprophylaxe, sondern auch in ihrem protektiven Effekt durch direkte Einwirkung auf die Gewebsenzyme (137, 116, 100).

5. Sekretionshemmung.

Die Maßnahmen, die eine Minderung der Pankreassekretion bewirken, werden in dieser Arbeit noch einmal besonders besprochen. Sie sollen hier nur kurz erwähnt werden. Die prinzipiellen theoretischen Möglichkeiten einer Sekretionshemmung bestehen in:

1. Verhinderung der Extrusion in das Gangsystem;
2. Verhinderung der Speicherung als Zymogengranula;
3. Verhinderung der Fermentsynthese in den azinären Zellen.

Sekretionsmindernde Maßnahmen sind in der Praxis:

1. Diätetische: Fasten (71);
2. Physiologische: Durch Absaugen der Magensalzsäure oder Antacida (25);
3. Neuro-vasculäre:
 - a) konservative: Ganglienblocker, Grenzstrangblockade, epidurale Blockade,
 - b) chirurgische: Gangliktomie (21, 156), Splanchniektomie (118, 157), Sympathektomie (139);
4. Medikamentöse: Adrenalin und verwandte Mittel, Atropin, Banthin, Nitrite, Morphinabkömmlinge, Barbiturate und andere Sedativa hemmen den Saftfluß durch Behinderung der

Extrusion, durch Dämpfung der vegetativen Funktionen oder durch eine Abflußbehinderung (130). Diamox (10), Anticholinergica (30), Insulin (103), hemmen ebenfalls die Sekretion des Pankreas in beträchtlichem Maße. Eine Abnahme der Sekretion ist ferner durch Urogastron, Enterogastron (77) und Glukagon (108) beschrieben.

5. Physikalische: Durch Unterkühlung (75) sowie durch Röntgenbestrahlung (65).

6. Hemmung der Enzymaktivität.

Auch diese neuesten Wege in der Minderung der Sekretion des Pankreas werden hier nur erwähnt und weiter unten genauer besprochen. An Enzym-Inhibitoren stehen Trypsininhibitoren, Sojabohneninhibitor (111), Na-Formaldehyd-Sulfoxylat (123), Chinin (122), Heparin, Di-Isopropylfluorophosphat (161), Propylthiouracil (16) als Amylaseinhibitor, der Kallikreinaktivator Trasylol (166) und ein Lipaseinhibitor (123) zur Diskussion.

7. Abszeßspaltung.

Kommt es durch Einschmelzung der Nekrosen zu einem Pankreasabszeß, der sich durch das rapide Ansteigen der Leucocytenzahlen diagnostizieren läßt, so ist die chirurgische Behandlung durch Abszeßeröffnung und Drainage angezeigt.

Die chronisch rezidivierende Pankreatitis.

Die chronisch rezidivierende Pankreatitis ist die Antwort der gesamten Drüse auf einen chronischen Reiz mit allen ihren Mitteln (4). Sie ist pathologisch-anatomisch eine Mischung von Folgen durchgemachter Entzündungen. Als Folgen dieser Entzündungen finden sich Narbenbildungen, die wiederum Gangabknickungen mit Speichelretentionen und Cysten verursachen. Der Endzustand ist eine Pankreascirrhose (132). Als äthiologische Faktoren werden die lymphatischen Verbindungen zwischen Pankreas einerseits und Magen, Duodenum und Gallenblase andererseits genannt, so daß sich Erkrankungen der genannten Nachbarorgane auf die Bauchspeicheldrüse ausbreiten können. Nach der „common channel“-Theorie entwickelt sich eine chronische Pankreatitis durch eine Abflußstauung im gemeinsamen Ausführungsgang von Pankreas und Gallenblase. Sie kommt jedoch auch ohne Gallenbeteiligung vor (54). Der „common channel“-muß nicht anatomisch vorliegen, JANOWITZ und DREILING (30) sprechen bei der chronischen Pankreatitis von einem „functional common channel“, den sie in 90% aller Fälle, bei denen Pankreas und Gallenfluß durch den Sphincter nicht gehindert war, vorfanden. DOUBILET und MULHOLLAND (26) sahen die gemeinsame Mündung der Gänge intra operationem in 319 Fällen 316 mal. Als weitere Ursachen für die chronische Pankreatitis werden Colitis ulcerosa, Sprue, Kwashiorkor, Sepsis, Tuberkulose, Trauma und Alkoholabusus genannt (71, 32). Sie ist mit der akuten haemorrhagischen Pankreasnekrose nicht vergleichbar. Akute und chronische Pankreatitis entstehen durch die gleichen zellschädigenden Faktoren, eine Trennung ist daher äthiologisch und pathogenitisch nicht berechtigt, sondern nur klinisch wichtig (157). Die praktisch schon geübte Trennung wird vom pathologisch anatomischen Standpunkt klar. Bei der chronisch rezidivierenden Pankreatitis überlagern sich zwei Prozesse: die primär (chronischen) entzündlichen Vorgänge und die dadurch bedingten Narbenbildungen mit Verschlüssen kleinerer und größerer Ausführungsgänge und den Folgen der „Sekretion gegen Hindernisse“ (4) sowie Abbildung eines chronischen Speicheloedems. Die chronische Pankreatitis bietet daher pathologisch anatomisch kein einheitliches Bild. Es gibt diffuse Formen, bei denen die Narbenbildung überwiegt, sogenannte fibröse Pankreatitis; es finden sich weiterhin chronische Pankreatitiden mit multiplen Cysten, Formen mit Pankreassteinen oder Verkalkungen und die lokale chronische Pankreatitis nach Traumen (56). Laborbefunde: Amylase und Lipasewerte im Blut und Urin geben weniger zuverlässige Resul-

tate als bei der akuten Pankreatitis. Amylase- und Lipasewerte im Blut sind nur in der Hälfte aller Fälle von chronischer Pankreatitis erhöht und die Erhöhung geht oft nicht über den Grenzbereich zwischen normalen und pathologischen Werten hinaus. Ein vorübergehendes Oedem oder das Aufflackern einer lokalen Entzündung oder die Kompression eines Ganges kann jedoch zu einem temporären Ansteigen der Enzymwerte in Blut und Urin führen. Brauchbare diagnostische Methoden sind die Funktionsprüfungen nach parenteraler Reizung. Es sind dies vor allem der Sekretin-Test mit dem die Diagnose in jedem Fall gestellt werden kann (30). MARKS und TOMPSETT (104) haben diesen Test erweitert und stimulieren mit Sekretin + Pankreocymin. Ein abschließendes Urteil über den Wert von Funktionsprüfungen ist jedoch nicht möglich (71).

Die Therapie der chronischen Pankreatitis.

Am Beginn der Behandlung steht die Schmerzbekämpfung. Sie soll wegen der krampfauslösenden Wirkung auf den Sphincter bzw. die Duodenalmuskulatur nicht mit Morphin oder seinen Abkömmlingen erfolgen. Demerol und Banthin werden empfohlen (56). Eine blande Diät ohne rohe Früchte und Vegetabilien ist notwendig (15), Alkoholverbot ist zu beachten. Bei Störungen im Zuckerstoffwechsel ist Insulin angezeigt. Magenabsaugung und Splanchnicus-Blockade setzen die Sekretion des Pankreas herab.

Sind die schweren Anfangerserscheinungen abgeklungen, so kann die chirurgische Therapie einsetzen. Sie gliedert sich in indirekte und direkte Methoden (15).

Indirekte Methoden:

Operationen am Gallenwegsystem:

- a) Cholecystektomie, Choledochostomie;
- b) Anastomosen zwischen Gallenwegen und Darm;
- c) Sphincterotomie.

Operationen am Magen:

- a) Gastroenterostomie;
- b) Ausschaltung des Pylorus B II Resektion;
- c) subtotale Gastrektomie.

Operation an Nerven:

- a) Sympathektomie, thoraco-lumbal oder Splanchniektomie;
- b) Vagotomie.

Direkte Methoden:

- a) Cystendrainage;
- b) Steinoperationen;
- c) Pankreasanastomosen zur Druckentlastung;
- d) Teil- oder Totalresektionen.

Die Pankreascysten.

Bei den Pankreascysten werden unterschieden (15):

- 1. Anlagebedingte Cysten
 - a) Cystische Fibrose
 - b) Dermoid Cysten
 - c) Generalisierte viscerale Cystenbildung;
- 2. Entzündliche Cysten
 - a) Pseudocystenbildung
 - b) Retentionscysten;
- 3. Traumatische Cysten;
- 4. Neoplastische Cysten
 - a) Cystadenome
 - b) Cystadenocarcinome
 - c) Teratome;
- 5. Parasitäre Cysten.

Die Therapie der Cysten ist fast ausschließlich eine chirurgische. Bei der Marsupialisation wird die Cyste in die Bauchwand eingenäht und eröffnet, tamponiert und drainiert.

Die einfache Drainage erfolgt transperitoneal (164). Die innere Anastomosierung der Pankreascysten besonders die trans-ventriculäre und transduodenale Anastomosierung stellt das beste Verfahren zur Behandlung nicht oder schwer exstirpierbarer Cysten dar (164). Die Excision einer Cyste kann nur erfolgen, wenn die Cyste frei von entzündlichen Erscheinungen ist. Neoplastische Cysten erfordern Resektion eines Teils des Pankreas oder die totale Pankreatektomie.

Das Pankreascarcinom.

Von den zur Krebserzeugung im allgemeinen wirksamen Faktoren (lokal wirksame carcinogene Stoffe, organotrope carcinogene Stoffe, lokal wirksame Strahlen, Hormone, Infekte mit bestimmten Viren und chronisch wirksame Reize) ist im Falle des Pankreascarcinoms der chronische Reiz allein zu diskutieren, da die übrigen Carcinogene zum Teil ätiologisch nicht in Betracht kommen, und organotrope carcinogene Stoffe für das Pankreas bisher nicht bekannt sind. Als chronische Reize kommen z. B. Stauungen des Pankreasgangsystems mit all ihren Fol-

gen in Frage. Diese Ansicht wird durch die Tatsache unterstützt, daß in den meisten Fällen eines Pankreaskopfcarcinoms bei der Laparotomie eine mehr oder wenig stark ausgeprägte chronische fibröse Pankreatitis gefunden wird. Der prozentuale Anteil des P.-Ca. unter den gesamten Ca. wird mit 3% angegeben (Hand. Inn. Med. IV 4 1956) und ist gleich der Häufigkeit des Leber-, Harnblasen und Hautcarcinoms. Die Häufigkeit der Leber-, Gallenblasen- und Pankreascarcinome war bei Frauen 11% bei Männern 7,4% (Kanton Basel Stadt). In der prozentualen Verteilung der Organkrebse bei den verschiedenen Altersgruppen liegt das Pankreas-Ca. am Ende des 4. Jahrzehnts bei 40%, zeigt am Ende des 5. Jahrzehnts eine Senkung auf 25% und hat seine höchste Erhebung im Alter von 75 Jahren mit 48%. BECKER (4) fand unter 26 500 Sektionen des pathol. Instituts Berlin 141 mal ein Pankreas-Ca. = 0,53%. Die erfolgreiche Behandlung des Pankreascarcinoms hängt ausschließlich von seiner frühen Erkennung ab. Richterich (132) glaubt, daß es bei Anwendung aller bis heute bekannten Methoden gelingt, 60% aller Frühcarcinome zu erfassen. Zusammenhänge zwischen Pankreascarcinom und Blutgerinnung wurden zunächst angenommen (155) und sollten einen diagnostischen Hinweis geben, erwiesen sich aber nicht an das Pankreascarcinom gebunden, als DREILING, BLUM und SANDERS (38) nachwiesen, daß Thrombophlebitiden bei allen Pankreaserkrankungen vorkommen. Die Amylasewerte liegen beim Pankreas-Ca. nur unwesentlich über der Norm, dagegen gibt die noch zu wenig angewandte Bestimmung der Serum-Lipase recht zuverlässige Resultate (82, 105). (NARDI.) Eine neuere Methode der Trypsinbestimmung soll verlässlichere Resultate als die Serum-Amylase und Serumlipase bringen (107). Auch der Sekretintest gibt hier verwertbare Ergebnisse und zwar sind beim Pankreas Ca. vor allem die Sekretionsmengen vermindert, Bikarbonatkonzentration und Enzymproduktion sind nur wenig unter der Norm (33, 34). Cytologische Untersuchung des Sediments aus Duodenalsaft (73), die mit Provokation verbunden werden kann, gibt den sichersten Hinweis auf Neoplasma (98, 127, 165). WENGER und RASKIN erzielten hiermit 84% Genauigkeit (165).

Die Therapie des Pankreascarcinoms ist eine ausschließlich chirurgische. Es gibt grundsätzlich zwei Arten des Vorgehens:

1. Palliative Maßnahmen bei inoperablem Pankreascarcinom

a) Cholecystojejunostomie

b) Gastroentrostomie;

2. Maßnahmen zur Heilung des Pankreascarcinoms

- a) Pancreaticoduodenektomie (Pankreasteilresektion, Magenresektion und Duodenektomie mit den entsprechenden Anastomosen)
- b) Totalexstirpation des Pankreas und Duodenektomie.

Die Mortalität wird von RHOADS mit 35% angegeben, bei CATTELL finden sich folgende Angaben:

	Fallzahl	Todesfälle	%
Pankreaskopfcarcinom	46	8	17,3
Ca. d. Ampulla Vateri	30	2	6,6
Duodenum	7	2	28,5
Ca. des gemeinsamen Gangs	5	—	—
	<u>88</u>	<u>12</u>	<u>13,6</u>

Die Überlebenszeit von 33 Patienten mit Pankreaskopfcarcinom war nach Radikaloperation:

6 Monate	10 Fälle
7—12 Monate	12 Fälle
1—2 Jahre	8 Fälle
2—3 Jahre	2 Fälle
5 Jahre	1 Fall
	<u>33 Fälle</u>

Eine Zusammenstellung der größeren amerikanischen Arbeiten über das Pankreaskarcinom findet sich bei CLIFFTON (20). Er stellt folgende Zahlen zusammen:

Häufigkeit des Pankreas-Ca. bei Sektionen

Verfasser	Gesamtautopsien	Ca. des Pankreas
Biach	18 069	22
Segre	11 472	127
Park	53 000	226
Barkford	84 448	1 000
Hick a. Mortimer	7 932	50
Brunshwig	5 200	55

Verhältnis des Pankreas-Ca. zu allen andern Ca.

Verfasser	Gesamt Ca.	Pankreas-Ca.
Eppinger	308	19
Hick a. Mortimer	1 000	50
Bigelow, Ford	4,8% Ca. Tod in Massachusetts	—
Biach	2 005	29

Conn. State Tumor Registry	4 661	104
Ewing	1,76—2%	—
Brunshwig	5 200	5%

Geschlechtsverteilung bei Pankreas-Ca.

Autor	Männer	Frauen
Da Costa	24	13
Ancelet	102	59
Futcher	22	19
Kiefer	18	15
Duff	38	12
Miller et al.	41	16
Grauer	25	9
Rives et al.	78	28
Brown et al.	72	28
Askin, Weisberg	37	11
Conn State Tumor Reg.	1,6%	1%

Sitz des Pankreas-Ca.

Verfasser	Kopf	Körper	Schwanz	Generell	Unbestimmt
Kiefer	24	3	2	4	—
Lanceraux	11	2	2	—	—
Mirallie	39	3	4	19	—
Oser	20	2	3	1	—
Boldt	25	5	5	18	—
Mikall,					
Campbell	66	zus. 34		—	—
Arkin, Weisberg	37	12	16	—	—
		zus. 8			
		aberrant 2			
Leven	60	zus. 19		18	—
Duff	28	zus. 19		3	—
Brown et al.	61	8	15	8	—
		zus. 8			
Ancelet	33	5	2	88	72
Biach	19	13	—	31	10
Leach	21	9	2	7	—

Bei 84 Fällen von Pankreas-Ca. aus drei Krankenhäusern in Israel von 1942 bis 1954 hatten 46 Gelbsucht, 50% hatten eine Leukocytose bis 25 000, 38% hatten Insuffizienz der äußeren Pankreassekretion. Von 63 Patienten mit nachgewiesenem Pankreas-Ca. saß das Ca. in 44 Fällen im Kopfteil. Tromboembolische Komplikationen wurden bei 26% der Patienten mit Pankreaskopf-Ca. und in 70% der Patienten mit Pankreaskörper oder Pankreasschwanz-Ca. gefunden (9).

Die Pankreas-Fisteln.

Es wird zwischen inneren und äußeren Fisteln unterschieden. Die inneren Fisteln, die sich nach einer akuten hämorrhagischen Pankreatitis bilden können, sind sehr selten. Sie nehmen ihren Ausgang von einem rupturierten Abszeß des Pankreas und suchen sich einen Weg in den benachbarten Dünndarm. Sie heilen häufig spontan oder müssen reseziert werden.

Die äußeren Fisteln stellen sich meist postoperativ bei Drainagen oder bei der traumatischen Pankreatitis ein. Soweit sie nicht spontan ausheilen, werden sie exzidiert und in den Magen, das Duodenum oder Jejunum transplantiert.

Die äußeren Fisteln sind wegen der Möglichkeit, an ihnen die Funktion der äußeren Pankreassekretion zu beobachten, von größtem Interesse. Sie werden hier einzeln angeführt.

Fistelbeobachtungen.

MANCUSO und NATALINI (103). Bei einem 57-jährigen Kranken wurde eine Pankreasfistel, die sich im Anschluß an eine Operation einer Pseudocyste entwickelte beobachtet. Die Fistel ergab täglich 600—700 ccm eines klaren Sekrets vom pH 8,7 und spz. Gewicht 1015. Fermentgehalt wurde nicht bestimmt. Der Saftfluß war bei Mahlzeiten deutlich stärker und im Intervall schwächer. Untersucht wurden der Einfluß 1. der Nahrung, 2. sekretionssteigernder, 3. sekretionshemmender und 4. hormonaler Wirkstoffe. 250 ccm Wasser steigerten die Sekretion ebenso wie 25 g Traubenzucker, 50 g Olivenöl und 150 g Fleisch. Der sekretorische Effekt war gleich. Viel stärker war die Sekretionssteigerung durch eine gemischte Mahlzeit aus 150 g KH, 50 g Fett und 150 g Eiweiß. 0,01 Pilocarpin bewirkten zunächst einen Abfall, nach 45 Minuten einen deutlichen Anstieg, 0,00025 Doryl einen sofortigen starken Anstieg, ebenso 0,001 Physostigmin, Sekretin und 0,6 ccm HCL 1% in 200 ccm H₂O per os. Nach 100 Gamma Histamin erfolgte zunächst ein Abfall, nach 30 Minuten ein starker Anstieg. Eine deutliche sofortige Sekretionshemmung trat nach 0,01 Ephedrin, 0,001 Atropin, 0,01 Morphinsulfat und 1/2 mg Adrenalin ein. Am auffälligsten war eine starke Sekretionshemmung durch 20 E. Insulin. Untersucht wurde jeweils nur die Saftmenge und der pH-Wert, der in den Phasen der Sekretionssteigerung bis 8,9 anstieg.

MILLER und GINSBERG (106) fanden als sekretionsmindernde Mittel bei einem Pat. mit Pankreasfistel Epinephrine,

Ephedrin, Papaverin, Amylnitrit, Atropin, Morphin sulfat, Meperidin-hydrochlorid (Demerol) und Tetraäthylammoniumchlorid (Etammon-chlorid von Parke Davis a. Co.).

NEWMAN und EISENSTEIN (109) erwähnen Dihydroergotamin und Atropin als Sekretionshemmer bei Fisteln.

SINCLAIR (141) beobachtete eine Fistel, die sich nach einer subtotalen Magenresektion gebildet hatte. Die Sekretion der Fistel wurde 74 Tage gemessen. Die mittlere tägliche Sekretionsmenge betrug 880 ccm, die maximale Menge 1740 ccm. Die Alkalität stand in direktem Verhältnis zur Saftmenge. Die Enzymkonzentration stand zur Saftmenge in umgekehrter Beziehung. Die Sekretion aus der Fistel wurde durch Ephedrin, Atropin, Banthin und Probanthin wirksam gehemmt.

HELLSTEN und OLSSON (69) bewirkten bei 2 Fällen von Pankreasfisteln durch Banthin und Probanthin eine starke Sekretionsminderung.

PAPASTRAT und MILLER (114) heilten eine Fistel durch Gaben von Diamox. Der Patient erhielt 5 Tage 0,25 g Diamox, dann 8 Tage 0,5 g und weitere 4 Tage 0,25 g./die. Danach war die Fistel, die anfänglich im Durchschnitt 300 ccm produzierte, geschlossen.

WATMAN (162) gab bei einem Kranken mit Pankreasfistel 75 mg/kg Körpergewicht täglich und beobachtete ein Absinken der Sekretionsmenge um 35%. Nach Absetzen des Mittels stieg die Sekretion auf die Anfangswerte an. PARODI und MIGLIETTA (115) empfehlen innere Anastomosen und Röntgenbestrahlungen zur Therapie von Fisteln. BORODIN (13) heilte eine Pankreasfistel durch Röntgenbestrahlungen von 50 r alle 4 Tage bis zur Gesamtmenge von 500 r. Nach 6 Tagen nahm die Sekretion aus der Fistel ab, nach 3 Wochen war völlige Abheilung erreicht. KEPES und Mitarbeiter (92) und SHANAHAN (138) beseitigten die von ihnen beobachteten Fisteln durch innere Anastomosierung.

Die postoperative Pankreatitis.

Bei all diesen chirurgischen Eingriffen am Pankreas ergibt sich durch die Einwirkung von Pankreassekret auf das Gewebe des anastomosierten Organs die Gefahr der Selbstverdauung, zumal die beiden Organe, die hier zusammengefügt werden, sich gegenseitig aktivieren und stimulieren (43, 50). Diese Gefahr ist solange vorhanden als die zur Selbstverdauung erforderlichen drei Faktoren: Sekretionsstauung (Gangstop), Sekretionsreiz und Schädigung der parenchymalen Zellen wirksam sind. (Siehe Seite 12.) Die beiden artifiziell verbundenen Organe, Pankreas und

Duodenum bzw. Jejunum, befinden sich in dieser Situation bis einerseits die Magen-Darmpfunktion motorisch wieder normalisiert ist, d.h. etwa 3—5 Tage und andererseits die Operationswunde bindegewebig ausgeheilt ist. Die Wunden des Magen-darmtrakts heilen prinzipiell mit ähnlicher Geschwindigkeit wie Hautwunden, die vom 4. Tag an eine gewisse Reißfestigkeit in der Wundlinie aufweisen, die bis zum 14. Tag schnell zunimmt und sich danach nur noch wenig verbessert (66, 18). Nach allgemeiner klinischer Erfahrung widersteht das Wundgebiet einer Andauung nach dem 10. Tage post operationem. Innerhalb dieser 10 Tage ist die Selbstverdauung ein Problem der quantitativen und qualitativen Pankreassekretion einerseits und der Sekretion der Dünndarmschleimhaut andererseits. Einer der Wege zur Vermeidung einer postoperativen Autolyse ist also die Verminderung der Menge und des Enzymgehaltes der pankreatischen Sekretion.

Aufgabe der vorliegenden Arbeit ist es, die Maßnahmen anzudeuten und aufzuzeigen, mit denen eine solche Hemmung erreicht werden kann unter besonderer Berücksichtigung der medikamentösen Beeinflussung.

Theoretische Möglichkeiten der Sekretionsminderung.

Aus dem Arbeitsrhythmus des Pankreas, der Fermentbildung und Sekretion und der Saftbildung ergeben sich einige Angriffspunkte für pharmakologische und physikalische Maßnahmen, die eine Verringerung der Sekretion bewirken. Zur Bildung des Pankreassaftes gehört die Bereitung der Fermente einerseits und die Absonderung von Wasser und Bikarbonat andererseits. Im Pankreas werden in einer sinnvollen Arbeitsteilung die inaktiven Vorstufen der Fermente und die Fermente selbst in den Azinus-Zellen gebildet. Das Wasser und das Bikarbonat, das ein alkalisches Milieu schafft, werden in den sogenannten zentroazinären Zellen, in den Schaltstücken (Isthmen) und den angrenzenden kleinen Pankreasgängen abgesondert (40).

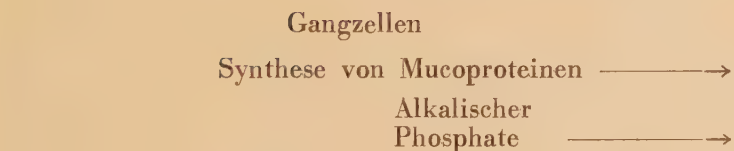
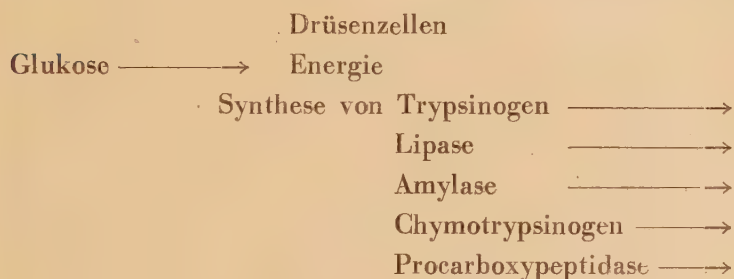
Die Synthesevorgänge (74) geschehen in der Azinuszelle selbst. Aminosäuren aus den der Zelle anliegenden Kapillaren gelangen in das Basalplasma. Dieser Vorgang wird Ingestion genannt. Auch Natriumphosphat-, Kalium-, Calcium- und Magnesiumionen gelangen auf diesem Wege in die Zelle. Diese Bausteine werden in das Ergastoplasma, das basophile Basalplasma, eingelagert. Das Ergastoplasma enthält reichlich Phosphatasen. Die Polypeptidsynthese findet in den Mikrosomen des Basalplasmas unter starker Vergrößerung der Mikrosomen statt. Für diese Synthese sind aus dem Zellkern stammende Ribonucleinsäuren

und Desoxyribonucleinsäuren erforderlich, die der Zellkern in Form von ribosenucleotidhaltigen Nucleolen an das Ergastoplasma und die Mitochondrien abgibt. Die Mitochondrien enthalten Proteine, die die Enzymträger darstellen, auch sie nehmen Nuclearsubstanzen aus dem Zellkern auf. Die Mitochondrien liefern die für den Fermentsynthesevorgang erforderliche Energie, sie enthalten 70% aller Oxydationssysteme der Zelle. Die Kondensation, Stapelung und Endsynthese findet im Golgi-Apparat statt, dessen Vacuolen sich zur Zymogengranula umwandeln. Diese Körnchen enthalten die für die Verdauung wichtigen Enzyme. Sie sind von einer Membran eingeschlossen, die beim Vorgang der Extrusion zerreißt. Auf diese Weise werden die Enzyme in das Gangsystem entleert.

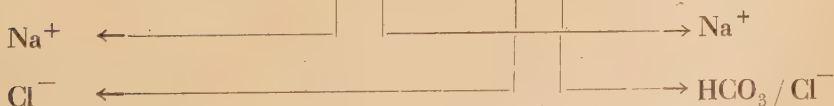
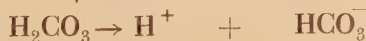
Wasser, Elektrolyte und Bikarbonat, die von den zentroaziniären Zellen und den Zellen der Schaltstücke abgegeben werden, stammen aus dem Blutplasma. Die Elektrolyte im Pankreassaft haben eine etwas geringere Konzentration als im Serum, sodaß eine Rückresorption angenommen wird, die vom Gangsystem erfolgen soll. Bikarbonat und Natriumchlorid sind die wichtigsten Salze des Pankreassekrets. Ihre Summe ist in Milliaequivalent gleich, sodaß bei steigender Bikarbonatbildung, wie z. B. bei Reizung durch Sekretin, die Chloridausscheidung abfällt. Am Aufbau des Bikarbonats sind Carboanhydrasen beteiligt. Ein anschauliches Schema der Dissoziation der Pankreasfunktionen hat RICHTERICH (132) angegeben. Die Enzym-, Bikarbonat- und Wasserabgabe greifen durch die Steuerung des vegetativen Nervensystems, vor allem des Vagus, und durch humorale Steuerung — durch Sekretin und Pankreocymmin — ineinander. Je nach Wirkung der verschiedensten Stoffe auf diese doppelte Steuerung unterscheidet man zwei Gruppen: Die Saft- und Bikarbonatlocker einerseits und die Fermentlocker andererseits. Saft- und Bikarbonatlocker sind Sekretin, Salzsäure, Histamin, Gallensäure, Vitamin A, Aether und Magnesiumsulfat. Fermentlocker sind Pankreocymmin, Cholinergica, Insulin und Öle.

Zur Physiologie der Pankreasfunktion.

Blut *Zellen* *Pankreassaft*



$\longleftarrow$ Carbonat
anhydratase



Dissoziation der Pankreasfunktionen nach RICHTERICH.

Aus diesen Ausführungen ergeben sich folgende praktische Möglichkeiten des Einwirkens auf das Pankreas zur Verminderung der Sekretbildung:

1. Einwirkung auf den azinären Teil und dadurch Hemmung des Aufbaus der Fermente;
2. Einwirkung auf den ductulären Teil und dadurch Hemmung der Saft- und Bikarbonatbildung;
3. Einwirkung auf das fertige Sekret durch Inaktivierung der Fermente.

A) Mittel, die vorwiegend oder ausschließlich auf den azinären Drüsenteil wirken und dadurch die Sekretion mindern:

1. Banthin.

Banthin, das in Deutschland unter dem Namen MTB 51 bekannt ist, ist das Methyl-Bromid des Xanthencarbonsäure-Diäthylaminoäthylesters. Es hat die Wirkungsweise eines Ganglienblockers (146). Durch eine atropinähnliche Wirkung kommt es zu einer Hemmung der Motorik durch Tonussenkung und zur Spasmolyse (146). Es vermindert die HCl-Produktion im Magen (71). Banthin vermag im Tierversuch die Trypsinwirkung im Pankreassaft herabzusetzen. Auf das Volumen der Pankreassekretion nach Sekretin oder HCl-Stimulierung hat Banthin keinen Einfluß, jedoch wurde auch hier die tryptische Kraft deutlich reduziert (1).

Bei 16 Patienten mit akuter, und 49 Patienten mit chronischer Pankreatitis wurde alle 6 Stunden 1 Dragee Banthin gegeben. Bei den akuten Fällen war bei 12 Patienten der Erfolg gut, bei 3 mäßig, bei 1 Patienten negativ.

Eine HCl-Absaugung des Magens erübrigte sich häufig, da das Banthin die Sekretion des Magensaftes aufhob (60). In Versuchen bei Hunden senkte Banthin (0,3—0,5 mg/kg) i. v. gegeben die Pankreassekretion und den Amylasegehalt um 20% (152).

Bei 47 Pankreasgesunden Personen wurde Probanthin (Derivat des Banthin) gegeben und eine Hemmung der Amylase zu 65%, der Sekretmenge um 52,6% und des Bikarbonatgehaltes um 26,4% festgestellt (119).

3 Patienten mit akuter Pankreatitis erhielten 100 mg Banthin parenteral alle 6 Stunden. Alle gaben schnelles Nachlassen der Schmerzen an, die Serumamylasewerte fielen schnell ab (140).

Zur Behandlung von Pankreasfisteln zeigte sich Banthin als wirkungsvolles Mittel zur Herabsetzung der Sekretion (62, 69). Es wirkt schmerzlindernd und senkt die Magen- und Pankreassekretion bei der akuten Pankreatitis (8, 51, 59, 71, 136, 158). Nach Probefrühstück blieb bei Banthingaben der Anstieg der Sekretion aus (76).

2. Adrenalin.

Adrenalin wirkt direkt auf die Azini (119) durch Einwirkung auf die hormonale Phase der Pankreassekretion. Außerdem wirkt es auch auf die neurogene Steuerung des Organs. Durch diese doppelte Einwirkung kommt es zur Hemmung der Fermentproduktion und zur Blockierung der Abgabe von Wasser und Bikarbonat.

Im Tierexperiment fand sich bei den Hunden durch Adrenalingaben eine deutliche Abnahme der Pankreassekretion, die allerdings nicht lange anhielt (108).

An 47 Patienten ohne Oberbaucherkrankungen wurden 50 Duodenalsaftuntersuchungen mit der Doppelsonde durchgeführt (119). Nach Adrenalingaben sanken die Fermentsekretion um 89,2%, die Saftsekretion um 76,3% und die Bikarbonatsekretion um 54,4% ab. Adrenalin wird als Antagonist des Sekretins bezeichnet.

3. ACTH und Cortison.

Bei Versuchen an Menschen ohne Oberbaucherkrankungen wurde sowohl durch ACTH als auch durch Cortison ein Abfall der Amylasesekretion, nicht aber des Volumens und der Bikarbonatausscheidung nachgewiesen (119). Dadurch kann angenommen werden, daß ACTH und Cortison nur auf den azinären Teil der Drüse einwirkt.

Bei der akuten Pankreatitis hatten 100 E ACTH, über drei Tage gegeben, eine sofortige günstige Wirkung. Die Urinamylase, die anfangs stark erhöht war, fiel ab. Nach Absetzen des ACTH stieg sie wieder an, um erneut abzufallen als ACTH wieder gegeben wurde (142). Bei akuter Pankreatitis wurde durch ACTH in 12 Fällen bereits nach 6—48 Stunden klinische Besserung erzielt, die Krankenhausbehandlung dauerte in keinem Fall länger als drei Wochen (47).

Der Einfluß von Cortison wird hauptsächlich als entzündungswidrig, antitoxisch und andere indirekte Maßnahmen gegen die akute hämorrhagische Pankreasnekrose unterstützend angesehen (61).

Pankreatitis mit erhöhten Serumamylasewerten, die zu Beginn vergeblich mit Antibiotica behandelt wurde, heilte unter Cortison, das 3—17 Tage lang gegeben wurde, unter schnellem Abfall der Serumamylasewerte (48, 147) ab. In gleicher Weise wirkte Prednison, das in 6 Fällen bei täglichen Dosen von 25 mg gegeben wurde (134).

Bei schwerer akuter Pankreatitis und Nekrose gehört die Gabe von ACTH oder Cortison zu den Routinemaßnahmen. Es ist nicht sicher, ob ihre Wirkung prophylaktisch oder therapeutisch ist. Bei der Vorstellung, daß das Pankreas bei der akuten Pankreatitis unter „Streß“ steht, soll Cortison zur Schockbekämpfung wirksam sein. Unter dieser Vorstellung wurden 4 Fälle erfolgreich mit Cortison behandelt, während Versuche mit ACTH erfolglos waren (97).

4. Propylthiouracil.

Propylthiouracil, im folgenden PTU genannt, ist propylieres Thio-Urazil. PTU hat eine reduzierende Wirkung auf oxydative Vorgänge. Sein Effekt bei der Pankreatitis beruht auf der Reduktion der energetischen Oxydationsprozesse, die sich in der Azinuszelle an den Mitochondrien abspielen (s. S. 32). PTU vermindert die oxydativen Vorgänge und bremst das Geschehen ab. Die Drüse bleibt in Ruhe, wenn sie unter „stress“ steht. Bei dem großen Wirkungsgrad der intrazellulären pankreatischen Enzyme ist eine Reduktion von großer Bedeutung. Versuche an Hunden zeigten bemerkenswerte therapeutische Effekte (128). Durch Gaben von PTU wurde der Amylasespiegel im Durchschnitt um 21% gesenkt (16). Bei einem Patienten mit partieller Pankreatektomie (es wurden etwa 40% der Drüse entfernt) wurden postoperativ durch die Levin-Sonde innerhalb von 5 Tagen 7 000 mg PTU bei maximaler Gabe von 3 000 mg/die gegeben.

Nach diesen 5 Tagen erhielt der Patient Tetracyclin, 1 000 mg/die, Penicillin 1,8 Mega/die, Heparin 240 mg/die und Dicumarol 400 mg/die. Nach 50 Tagen wurde der Patient geheilt entlassen. Patient ist nachbeobachtet und gesund (17).

Antibiotica.

Die Wirkungsweise der Antibiotica bei der Pankreasnekrose, wenn bakterielle Prozesse fehlen, ist noch ungeklärt. Sicher ist jedoch, daß sie wie Cystein und Methionin eine protektive Wirkung haben. Es haben sich besonders Penicillin und Aureomycin als protektive Substanzen erwiesen (97).

Jedes Antibioticum entfaltet spezifische Wirkungen auf bestimmte Fermentsysteme. Penicillin auf den Proteinumsatz. SEVAG vermutet (137), daß die protektive Wirkung der Antibiotica bei Schockzuständen ein direkter Effekt auf die Gewebezenzyme ist; Antibiotica werden im Pankreassaft ausgeschieden, sie müssen also die azinaren Zellen durchwandern und dürften auf dieser Wanderung ihre Wirkung auf die Enzymsynthese entfalten.

In Tierversuchen hatte Penicillin, Streptomycin und Aureomycin einen deutlichen Wert für die Überlebensrate (100, 116). Bei der Behandlung der Pankreatitis beim Menschen werden die Antibiotica bereits routinemäßig verabfolgt.

Verminderung der Pankreassekretion durch physikalische Maßnahmen:

1. Röntgenstrahlen:

Durch Röntgenbestrahlung werden die Mitochondrien zerstört und damit die Reifung der Granula verhindert. Sie werden nicht größer und ihr Transport zum Golgiapparat wird unmöglich. Es kommt also durch die Röntgenbestrahlung zu einer Verhinderung der Fermentsynthese in den azinären Zellen (74).

Bei 53 Fällen mit akuter Pankreatitis wurden Röntgenstrahlen angewandt. Sie war durch Unterdrückung der Pankreassekretion wirksam. Der Erfolg war in 62% gut, in 29% hinreichend. Bei 26% wurde wegen eines gleichzeitig bestehenden Gallenleidens im Anschluß an die Röntgentherapie cholecystektomiert. Die Technik der Bestrahlung war: 200 KV, 2 mm Cu, Feldgröße 15 ma, 15 cm FHD, 50 cm je 200 r an drei aufeinanderfolgenden Tagen (65). Bei einer chronischen Pankreatitis fiel die Serumamylase nach Röntgentiefenbestrahlung von 220 auf 35 Einheiten (55). Zur Sekretionsminderung werden Röntgentiefenbestrahlungen des Pankreas und des Ganglion coeliacum mit 80—150 r eventuell mehrmals empfohlen (68). Im Falle einer Fistel führte Röntgenbestrahlung von 50 r alle 4 Tage bis zur Gesamtdosis von 500 r in 6 Tagen zur Abnahme der Sekretion und nach 3 Wochen zur völligen Heilung der Fistel (13).

2. UV-Strahlen:

Eine Pankreasfistel nach Rupturoperation soll durch UV-Bestrahlung zur Ausheilung gebracht worden sein. (KERSTNER 94).

B) Mittel, die vorwiegend oder ausschließlich auf den ductulären Drüsenteil wirken und die Sekretion mindern:

1. Diamox:

Diamox ist ein 2-acetylamino-1-2-3-4-thiadiazol-5-sulfonamid. Es ist ein Sulfonamid, das aber keine bakteriostatische Wirkung hat. Seine Wirkung liegt in der Hemmung der Karboanhydrasebildung. Es hemmt die Sekretion des Bicarbonats im Pankreassaft und vermindert die Saftmenge (DREILING, JANOWITZ und HALPERN), da die Karboanhydrase zur Bil-

derung des H_2CO_3 aus CO_2 und H_2O s.S.5 erforderlich ist. Auf die Enzymproduktion hat es keinen Einfluß. Im Tierversuch wurde eine eindeutige Verminderung der Bikarbonatbildung und Verminderung der Sekretionsmenge nachgewiesen (10, 99, 124).

Die klinischen Untersuchungen haben ergeben, daß Diamox die Pankreassaftmenge um 52,3%, die totale HCO_3 -Sekretion um 57%, die maximale HCO_3 -Konzentration um 15,5% hemmt. Die totale Amylase-Sekretion wird zwar um 30% reduziert, aber die Amylasekonzentration um 68% gesteigert. Bei Pankreatitiskranken, bei denen der Pankreassaft länger dem ductulären Teil des Pankreas ausgesetzt wird, erscheint durch den längeren Austausch von HCO_3 gegen Cl im Duodenum ein Saft von geringerer HCO_3 -Konzentration. Die hervorragende Stellung des Diamox in der Therapie der Pankreatitis liegt in der Hemmung der Bicarbonatbildung und der Verringerung der Sekretion (30, 79, 114, 36a, 162).

Bei Versuchen an Menschen ohne Pankreasleiden wurden die Beziehungen zwischen Saftmenge und Bikarbonatgehalt des durch Sekretin stimulierten und durch Diamox inhibierten Pankreassaftes bei 65 Personen durch Absaugen des Duodenalinhaltes bestimmt. Die HCO_3 veränderte sich in direktem Verhältnis mit der Sekretionsmenge, die Cl-Konzentration verhielt sich umgekehrt und die Summe beider $\text{HCO}_3 + \text{Cl}$ blieb konstant und war dem Plasma annähernd isotonisch. Die Sekretion von K und Na war von der Sekretionsmenge unabhängig. Wurde die Sekretion durch i. v. Gaben von Diamox (50—120 mg/kg Körpergewicht) gehemmt, so blieb die maximale HCO_3 -Konzentration konstant, obwohl die Saftmenge im Mittel um 69% verringert war.

Diese Beziehungen wurden auch bei 61 Pankreatitiskranken aufrecht erhalten, ausgenommen, daß sie im Verhältnis zur Sekretionsmenge keine entsprechende HCO_3 -Konzentration erreichten. (Maximal 81 mEq/l.) Die Untersuchungen haben gezeigt, daß die Carboanhydrase die Hauptmenge der HCO_3 -Abgabe des menschlichen Pankreas bewirkt. Sie zeigen auch, daß die HCO_3/Cl -Menge von der primär isotonischen HCO_3 -Menge abhängt, daß in den Schaltstücken HCO_3 gegen Cl ausgetauscht wird und daß Diamox in diesen Austausch eingreift (79).

2. Atropin:

Atropin ist ein Alkaloid aus der Tollkirsche. Seine Wirkungsweise ist bekannt. Auf die Sekretion des Pankreas wirkt es im azinären Teil durch Behinderung der Extrusion (59). Auf

die Sekretion im ductulären Teil wirkt es über die neuro-vasculäre Regulation des Pankreas. Durch Atropin wird lediglich der Effekt des nervösen Reizes gehemmt, nicht der des Pankreocymins oder Sekretins (59). Im Tierversuch wurde die deutliche Hemmung der Sekretion durch Atropin bei Hunden nach vorangegangener Stimulierung durch Histamin und Sekretin nachgewiesen und zwar der Saftmenge und der Bikarbonatausscheidung (151). Eine weitere indirekte Wirkung auf die Sekretion des Pankreas hat Atropin durch seine die Magensaftsäure und Sekretin hemmende Funktion (71, 130, 89).

Bei der akuten Pankreatitis gehört die Gabe von Atropin zu den Routinemaßnahmen (8, 136).

3. Darbid:

Darbid (SMITH, KLINE and FRENCH) ist 3 carbamoyl-2-3-diphenylpropyldiiso-propylmethyl-ammoniumjodid und hat die Wirkungsweise eines Anticholinergicums.

Versuche an 40 Patienten mit Duodenalulcus zeigten eine deutliche statistisch gesicherte Hemmung des Speichelflusses und der Magensekretion, die nach oraler Gabe von 20 mg Darbid 10 Stunden anhielt (51a).

Das Mittel wird hier erwähnt, obwohl es noch nicht am Pankreas versucht wurde.

Wegen der weitgehenden Ähnlichkeit der Reaktionsweise von Ohrspeichel- und Bauchspeicheldrüse auf Anticholinergica wird jedoch vom Darbid eine sekretionsmindernde Wirkung auf die Bauchspeicheldrüse erwartet. Es bleibt weiteren Versuchen vorbehalten, dies zu klären.

Der Vollständigkeit halber werden Versuche angeführt, die für die Verminderung des Pankreassekretes von theoretischen Interesse sind. Es sind dies Urogastron und Enterogastron, die auf ihren Effekt auf die Magen- und Pankreassekretion bei chloralisierten Katzen geprüft wurden. Sowohl Urogastron als auch Enterogastron hatten eine deutliche Hemmwirkung auf die Magen- und Pankreassekretion, wobei der Grad der Hemmung bei beiden Substanzen annähernd gleich war. Es erscheint zweifelhaft, ob die gleichmäßige Hemmung durch zwei Substanzen verschiedenen Ursprungs eine physiologische Hemmung darstellt. Es wird an eine Wirkung auf die Blutversorgung über den Splanchnicus gedacht (77).

Bei Abnahme der Pankreassekretion bei hungernden Hunden wurde nach Glukagongaben beobachtet, die etwa 15—120 Minuten anhielt, allerdings nach vorheriger kurzer Sekretions-

vermehrung. Zwischen der Wirkung und der angewandten Menge Glukagon bestand keine Beziehung. Zuckergaben erzeugten keine Änderung der Pankreasexkretion (108).

Bei einer Pankreasfistel fand sich eine deutliche Sekretionshemmung durch 20 E Insulin (103).

C) Mittel, die auf das fertige Sekret inaktivierend wirken:

Fermentinhibitoren:

Ein Extrakt aus Sojabohnen kann Trypsin inaktivieren (135). Der Sojabohneninhibitor kann auch die Entwicklung von Bradykinin durch Trypsin unterbinden, er vermag aber die Kreislaufwirkung nicht aufzuheben und die Kallidinentwicklung durch Kallikrein nicht zu hemmen (168).

Im Tierexperiment wurden mit dem Sojabohneninhibitor bei der experimentell erzeugten Pankreatitis gute Erfolge erzielt (8). Die Mortalität bei den Versuchstieren fiel von 80 auf 53% (111).

Klinische Versuche am Menschen sind bisher nicht bekannt. In weiteren Tierversuchen wurden die Lipaseinhibitoren Natrium-Formaldehyd-Sulfoxylat und Chinin bei Fettnekrose des Pankreas mit gutem Erfolg angewandt. Fettnekrose und Mortalität wurden von 80 auf 35% reduziert (122—123).

In Vitro Versuche mit Di-Isopropyl-Fluorophosphat (DFP) ergaben unterschiedliche Bereitschaft der Hemmung von Pankreasamylase und Pankreaslipase und Pankreasprotease durch DFP. Es wurde ferner gezeigt, daß Enterokinase, die zur Bildung von Trypsin aus Trypsinogen notwendig ist, durch DFP inhibiert wird (161).

Bei Fistelhunden mit experimentell erzeugter Pankreatitis wurde als antitryptisches Mittel 1,5 mg/kg Heparin gegeben. Die Mortalität sank durch das Heparin von 83 auf 58%. Die gleichen Ergebnisse wurden mit 25 ccm/kg Blutplasma erhalten (120).

Trasylol:

Trasylol ist ein aus Lymph- und Ohrspeicheldrüsen von Rindern gewonnenes Polypeptid, das sich mit Kallikrein zusammenlagern kann.

Durch diese Zusammenlagerung wird die Kreislaufwirkung des Kallikreins sowie seine Fähigkeit zur Abspaltung eines blutdrucksenkenden Darm und Uterus erregenden Polypeptids reversibel aufgehoben (168). Die Inaktivatoren aus Lymph- und Ohrspeicheldrüse können sich auch mit Trypsin und Chymotrypsin

verbinden, wodurch die proteolytische Aktivität dieser Fermente stark gehemmt wird. Trypsin spaltet aus dem gleichen Serum-eiweiß, aus dem Kallikrein das Kallidin entwickelt, das sog. Bradykinin ab, das mit Kallidin identisch ist. Die Fähigkeit zur Bradykininbildung ist nach der Bindung des Trypsins an die Kallikrein-Inaktivatoren aufgehoben. Auch im Rinderleberextrakt findet sich eine Substanz, die Kallikrein inaktiviert und Trypsin, Chymotrypsin und Fibrolysin hemmt (167).

Bei Experimenten an Ratten mit durch Natriumtaurocholsäure erzeugter Pankreatitis konnte die Fermententgleisung durch Trasylol nicht verhindert werden (67).

Im klinischen Versuch jedoch waren die Erfahrungen mit Trasylol bei Pankreatitis und Pankreasnekrose ermutigend (166). Bei 16 Kranken wurde der Ablauf der akuten Pankreasnekrose gehemmt oder zum mindesten milder gestaltet. Es wird folgende Dosierung angegeben:

1. Tag 15 000 E. als Dauertropfinfusion, 2.—3. Tag 10 000 E. als Dauertropfinfusion, 4.—8. Tag 5 000 E. langsam i. v. in 3 Injektionen und vom 9.—15. Tag 3 000 E. in 3 Injektionen. Bei der Behandlung der Fermententgleisung wurden beste Erfahrungen mit Trasylol gemacht (5, 6).

Es wurde auf die normale und pathologische Physiologie des Pankreas eingegangen und ein Abriß der verschiedenen Pankreaserkrankungen, ihrer Ursachen, der diagnostischen Klärung und der therapeutischen Möglichkeiten gegeben. Hauptaufgabe war es, Mittel und Wege aufzuzeigen, die die äußere Sekretion des Pankreas herabsetzen sollen, um die akute Pankreatitis insbesondere die postoperative Pankreatitis und Pankreasnekrose zu vermeiden. Zur Erreichung dieses Zieles sind diejenigen Maßnahmen von Wichtigkeit, die bei dem direkten Kontakt vaskulären Pankreasgewebes mit Pankreassaft und seinem Trypsin-gehalt die Selbstverdauung eindämmen oder verhindern. Von der pathologischen Physiologie der äußeren Pankreassekretion aus gesehen, scheinen daher 3 Hauptgruppen von Mitteln für die Therapie geeignet.

1. Mittel, die auf die Enzyymbildung im azinären Teil der Drüse einwirken;
2. Mittel, die auf die Wasser- und Bikarbonatbildung im ductulären Teil der Drüse einwirken und
3. Mittel, die auf das fertige Sekret inaktivierend wirken.

An Mitteln, die bereits eine klinische Erprobung erfahren haben, wurden gefunden:

1. Gruppe: Banthin, Adrenalin, ACTH und Cortison, Prophylthiourazil, Penizillin und Aureomycin als protektive Substanzen. (Röntgenstrahlen, Unterkühlung).
2. Gruppe: Diamox, Atropin, Darbid.
3. Gruppe: Trasylol.

Es ist heute im Prinzip möglich, mit diesen bisher erprobten Substanzen wirksam in die äußere Sekretion des Pankreas einzugreifen und damit zumindest die entzündliche Pankreaserkrankung erfolgreich zu behandeln. Da gerade mit den neuesten Medikamenten noch keine größeren Erfahrungen gesammelt werden konnten, lassen sich zur Zeit noch keine allgemeingültigen Behandlungsvorschriften aufstellen und es kann auch noch nicht auf allgemeine Maßnahmen zur Verminderung der Sekretion des Pankreas, wie Fasten, fett- und eiweißarme Diät, Absaugung des Magensaftes, Antacida, Eisbeutel, Schockbekämpfung und Kreislaufstützung verzichtet werden.

Eine sinnvolle Kombination von Mitteln aus den genannten drei Gruppen im Verein mit den allgemeinen Maßnahmen verspricht jedoch bei den verschiedenen Pankreatitisformen den besten Erfolg.

Literaturverzeichnis

1. ANNIS D. und HALLENBECK G. A. — *Gastroenterology* **17**, 560 (1951)
Some effects of banthine on pancreatic secretion.
2. BARTHOLOMEW L. G. — *Newer Concepts in pancreatic disease* —
Gastroenterology **36**, 122: (1959).
3. BAYLISS M. M. und STARLING F. H. — *The mechanisme of pan-*
creatic secretion — zit. nach HARPER.
4. BECKER V. — *Sekretionsstudien am Pankreas*. — G. Thieme Verlag,
Stuttgart, 1957.
5. BEDACHT R. — *Behandlung akuter und chron. Bauchspeicheldrüsen-*
erkrankungen. — *Ärztl. Praxis* **10**, 1212: (1958).
6. BEDACHT R. — *Pankreatitisbehandlung mit einem Kallikrein-Inak-*
tivator. — *Ärztl. Forschung* **12**, 379: (1958).
7. BENCOSME S. A. und LAZARUS S. S. — *A. M. A. Arch. Pathol.* **62**,
285: (1956); *Ref. aus Mat. med. Nordm.* **9**, 9: (1957).
8. BERK J. E. — *Menagement of acute pancreatitis*. — *J. Am. Med.*
Ass. **152**, 1: (1953).
9. BIRNBAUM D. und KLEEGER J. — *Carcinoma of the pancreas: A*
clinical study based on 84 cases. — *Ann. Int. Med.* **48**, 1171: (1958).
10. BIRNBAUM D. und HOLLANDER F. — *Inhibition of pancreatic secre-*
tion by the carbonic anhydrase inhibitor 2-acetyl-amino-1-3-4-thiadia-
zole-5-sulfonamide. — *Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med.* **81**, 23: (1952).
11. BLOCK M. A., WAKIM K. G. und BAGGENSTOSS A. H. — *Experi-*
mental studies concerning factors in the pathogenesis of acute pan-
creatitis. — *Surg. Gyn. Obst.* **99**, 83: (1954).
12. BOCKUS H. L. — *Acute inflammation of the pancreas*. — *Gastroente-*
rology **34**, 467: (1958).
13. BORODIN J. P. — *Behandlung der postoperativen Pankreasfistel*. —
Khirurgija, Moskva **32**, 64: 1956. — *Ref. aus Zbl. Chir.* **82**, 558: (1957).
14. CARONE F. A. a. LIEBOW A. A. — *Acute pancreatic lesions in pa-*
tients treated with ACTH and adrenal corticoids. — *New Engl. J.*
Med. **257**, 690, (1957).
15. CATTELL B. B. und WARREN K. W. — *Surgery of the pancreas*. —
Saunders Comp. Philadelphia 1953.
16. CHALLIS T. W., REID L. C. und HINTON J. W. — *Study of some*
factors which influence the level of serum amylase in dogs and
humans. — *Gastroenterology* **33**, 818, (1957).
17. CHAU A., GRIER W. N., PFEFFER R. B., MIXTER G. und HINTON
J. W. — *Pancreatic apoplexy*. — *Am. J. Surg* **97**, 789, (1959).
18. CHLUMSKY V. — *Verschiedene Methoden der Darmvereinigung*. —
Bruns Beitr. **25**, 539, (1899).
19. CLIFFTON E. E. — *Carcinoma of the pancreas*. — *Arch. Surg.* **65**,
290, (1952).
20. CLIFFTON E. E. — *Carcinoma of the pancreas*. — *Am. J. Med.* **21**,
760, (1956).
21. COFFEY F. L., WOELFLE G. F., DAVID K. J. und BURDETTE M. G.
— *Treatment of chronic relpsing pancreatitis*. — *Am. Surgeon* **21**, 569,
(1955).

22. CONLY S. S., CRIDER J. O. und THOMAS J. E. — Relation of bicarbonate concentration of pancreatic juice to rate of secretion. — *Amer. J. Physiol.* **182**, 97, (1955).
23. CROSS F. S., RAFFNECI F. M., BRACKNEY E. L. und WAGENSTEEN O. H. — *Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med.* **90**, 208, (1955).
24. CROSS K. R. — Accessory pancreatic ducts. — *A. M. A. Arch. Path.* **61**, 434, (1956).
25. DOUBILET H. — Physiology of the human pancreas. — *Surg. Gyn. Obst.* **107**, 97, (1958).
26. DOUBILET H. und MULHOLLAND J. H. — Eight-year study of pancreatitis and sphincterotomy. — *J. Amer. Med. Assoc.* **160**, 521, (1956).
27. DOERR W. — Neuere Ergebnisse auf dem Gebiet der pathologischen Anatomie der Bauchspeicheldrüse. — *Die Medizinische* 1953, 139 u. 179.
28. DOERR W. — Fermententgleisung im Pankreas, pathologische anatomisch gesehen. — *Ärztl. Wschr.* **8**, 681, (1953).
29. DRAGSTEDT L. R., HAYMOND H. E. und ELLIS J. C. — Pathogenesis of acute pancreatitis. — *Arch. Surg.* **28**, 232, (1934).
30. DREILING D. A. — Physiology of pancreatic secretion. — *Am. J. digest. Dis.* **4**, 581, (1959).
31. DREILING D. A. — The pancreatic secretion in the malabsorption syndrome and related states. — *J. Mt. Sinai Hosp.* **24**, 234, (1957).
32. DREILING D. A. — Studies in pancreatic function. V. The use of the secretin test in the diagnosis of pancreatitis. — *Gastroenterology* **24**, 540, (1953).
33. DREILING D. A. — The use of the secretin test in the diagnosis of carcinoma of the pancreas. — *N. Y. State J. Med.* **53**, 671, (1953).
34. DREILING D. A. — The use of the secretin test in the diagnosis of tumors in and about the pancreas. — *Gastroenterology* **18**, 185, (1951).
35. DREILING D. A. und JANOWITZ H. D. — Secretion of electrolytes by the human pancreas. — *J. Clin. Invest.* **36**, 904, (1957).
36. DREILING D. A. und JANOWITZ H. D. — The secretion of electrolytes by the human pancreas. The effect of Diamox, ACTH and disease. *Am. J. digest. Dis.* **4**, 137, (1959).
- 36a DREILING D. A., JANOWITZ H. D. und HALPERN M. — The effect of a carbonic anhydrase inhibitor, Diamox, on human pancreatic secretion. — *Gastroenterology* **29**, 262, (1955).
37. DREILING D. A. und JANOWITZ H. D. — The laboratory diagnosis of pancreatic disease: secretin test. — *Am. J. Gastroenterology* **35**, 120, (1958).
38. DREILING D. A., BLUM L. und SANDERS M. — Thrombophlebitis, blood coagulation and pancreas disease. — *Arch. Int. Med.* **96**, 490 (1955).
39. DREILING D. A. und JANOWITZ H. D. — Exocrine pancreatic secretion, effects of pancreatic disease. — *Amer. J. Med.* **21**, 98, (1956).
40. DREILING D. A., JANOWITZ H. D. und KLEIN A. — The secretion of electrolytes by the human pancreas. — *Gastroenterology* **30**, 382, (1956).
41. DREILING D. A., JANOWITZ H. D., MARSHALL D. und HAEMMERLI P. — Relationship between blood amylase and factors affecting carbohydrate metabolism. I. The regulation of blood amylase level in subjects without pancreatic disease. — *Am. J. digest. Dis.* **3**, 214, (1958).

42. DREILING D. A., ROSENTHAL W. S. und JANWOITZ H. D. — Regulation of the serum amylase. — *Journ. clinic. Invest.* **37**, 889, (1958).
43. DUNPHY J. E., BROOKS J. R. und ACHROYD F. — Acute postoperative pancreatitis. — *New Engl. J. M.* **248**, 445, (1953).
44. Du VAL jr. M. K. — The effect of chronic pancreatitis on pressure tolerance in the human pancreatic duct. — *Surgery* **43**, 798, (1958).
45. ELLIOT D. W. — Treatment of acute pancreatitis with albumin and whole blood. — *Am. M. A. Arch. Surg.* **75**, 573, (1957).
46. ELLIOT D. W. — The use of human serum albumin in the management of acute pancreatitis. Experimental and clinical observations. — *Gastroenterology* **28**, 563, (1955).
47. ERICSON St. M. — ACTH in the treatment of acute pancreatitis. — *Gastroenterologia* **87**, 380, (1957).
48. ESKWITH I. S., CACACE V. A. und SOLLOSAY A. — Acute haemorrhagic pancreatitis. Treatment with Cortisone. — *New Eng. J. Med.* **252**, 494, (1955).
49. EVANS H. W., GROSS J. B. und BAGGENSTOSS A. H. — Acute and subacute interstitial pancreatitis. A clinico-pathologic study. — *Gastroenterology* **35**, 457, (1958).
50. FERRIS D. O., LYNN T. E., CAIN J. C. und BAGGENSTOSS A. H. — Fatal postoperative pancreatitis. — *Ann. Surg.* **146**, 263, (1958).
51. FOGERSON V. und SHEDD D. P. — A 13-year study of acute pancreatitis. — *Surg. Gyn. Obst.* **101**, 578, (1955).
52. FRIEDEN J. H. — Postoperative acute pancreatitis. — *Surg. Gyn. Obst.* **102**, 139, (1956).
53. FUCHSIG P. und STERN W. — Über die akute Pankreatitis. — *Wien. med. Wschr.* **18/19**, 355, (1957).
54. GAMBILL E. E., COMFORT M. W. und BAGGENSTOSS A. H. — Chronic relapsing pancreatitis. — *Gastroenterology* **11**, 1, (1948).
55. GLAZEBROOK A. J. — *Manitoba Med. Rev.* **34**, 399, (1954) Ref. aus *Journ. A. M. A.* **156**, 1019, (1954).
56. GROSS J. B. und COMFORT M. W. — Chronic pancreatitis. — *Am. Med.* **21**, 596, (1956).
57. GROSSMANN M. J. — Inhibition of gastric and salivary secretion by Darbid. — *Gastroenterology* **35**, 312, (1958).
58. GULZOW M. — Zur Pankreatitis. — *Pro Medico* **5**, 169, (1953).
59. GULZOW M. — Biologische Grundlagen der Fermentdiagnostik von Pankreaserkrankungen. — *Med. Klinik* **54**, 707, (1959).
60. HAGEN H. und OLTERS E. — Zur Behandlung akuter und chron. Pankreopathien mit Methanthelinbromid. — *Dtsch. med. Wschr.* **81**, 1615, (1956).
61. Mc. HARDY G., Mc. HARDY R., CRAIGHEAD C. C., BOBEAR J. B., WARD S. und WILLIAMS G. T. — The use of the adrenocorticosteroids in gastroenterology. — *Gastroenterology* **32**, 816, (1957).
62. Mc. HARDY et al. *J. Am. M. Ass.* **147**, 1620, (1951).
63. HARPER A. A. — Physiologic factors regulating pancreatic secretion. — *Gastroenterology* **36**, 386, (1959).
64. HARPER A. A. a. RAPER H. S. — zit. nach Dreiling 30.

65. HEACOCK C. H. und CARA — Radiation therapy of pancreatitis. — *Radiology* **62**, 654, (1954).
66. HEGEMANN G. — Allgem. und spez. chir. Operationslehre II. Teil. — Springer Verl. 1958, S. 205.
67. HEINKEL K. und CARVALHO D. G. — Therapeutische Maßnahmen bei der akuten Pankreatitis. — *Zschr. ges. exp. Med.* **131**, 157, (1959).
68. HEINZE G. — Die chron. Pankreopathie. — *Mat. med. Nordmark* **10**, 181, (1958).
69. HELLSTEN H. und OLSSON O. — Treatment of pancreatic fistulas. — *Acta chir. scand.* **108**, 443, (1955) Ref. aus *Surg. Gyn. Obst.* **101**, 529, (1955).
70. HENNING N., DEMLING L., GIGGLBERGER H. — *Münch. med. Wschr.* 1952 Nr. 16.
71. HENNING N. und HEINKEL K. — Ätiologie, Diagnose und Therapie der Pankreaserkrankungen. — *Dtsch. med. Wschr.* **78**, 519, (1953).
72. HENNING N. und HEINKEL K. — Untersuchungen über die Äthioninpankreatitis der Ratte. — *Zschr. ges. exp. Med.* **120**, 221, (1953).
73. HENNING N. und WITTE S. — Untersuchungen zur Cytologie des Duodenalinhalts. — *Dtsch. Arch. klin. Med.* **198**, 91, (1951).
74. HIRSCH G. Ch. — Allgemeine Stoffwechsellmorphologie des Cytoplasma. In *Handbuch der allgemeinen Pathologie*. 2. Das Cytoplasma S. 92. — Springer Verlag, 1955.
75. HOFFMANN E., PEREZ E. und SOMERA V. — Acute pancreatitis in the upper age groups. — *Gastroenterology* **36**, 675, (1959).
76. HOWARD J. M., EVANS S. S. und JAMES C. L. — Effects of Banthine on the external pancreatic secretion in man. — *Ann. Surg.* **135**, 91, (1952).
77. HOWAT H. T. und SHIFFIELD B. — The effect of urogastrone, enterogastrone and mepyraminemaleate on gastric and pancreatic secretion. *J. Physiol.* **123**, 1, (1954).
78. JANOWITZ H. D. und DREILING D. A. — Is there pancreatic ductal obstruction in chronic pancreatitis? — *Gastroenterology* **36**, 12, (1959).
79. JANOWITZ H. und DREILING D. A. — Mechanisms of pancreatic secretion of electrolytes in man: the effects of Diamox and disease. — *Journ. Clin. Invest.* **36**, 904, (1957).
80. INNERFIELD L., ANGRIST A. und SCHWARZ A. — Parenteral administration of trypsin, clinical effect in 538 patients. — *Journ. Am. Med. Ass.* **152**, 197, (1953).
81. JONES Ch. A. — Medical management of pancreatitis. — *Arch. Int. Med.* **96**, 332, (1955).
82. JOHNSON T. A. und BOCKUS — zit. nach RICHTERICH.
83. JOHNSON T. A. und KALSER M. H. — The pancreas. Contributions of clinical interest. — *Gastroenterology* **36**, 295, (1959).
84. JORDAN G. L. und HOWARD J. M. — Caudal pancreatico-jejunostomy in the management of chronic relapsing pancreatitis. — *Surgery* **44**, 303, (1958).
85. KALSER M. H. und GROSSMANN M. D. — Secretion of trypsin inhibitor in pancreatic juice. — *Gastroenterology* **29**, 35, (1955).
86. KALSER M. H. und GROSSMANN M. D. — Pancreatic secretion in dogs with ethionine-induced pancreatitis. *Gastroenterology* **26**, 189, (1954).

87. KAPLAN M. H. — Acute and chronic relapsing pancreatitis. — *Am. J. Gastroenterology* 25, 234, (1956).
88. KAPLAN M. H. — Steroid therapy in acute pancreatitis. — *Amer. J. Dig. Dis.* 2/12, 696, (1957).
89. Katsch. Lehrbuch d. Inn. Med. von Assmann-Bergmann, 1949.
90. KEITH L. M. und BONTA J. A. — Current trends in the management of pancreatitis. — *Am. J. Gastroenterology* 24, 413, (1955).
91. KENWALL H. N. und WELS P. B. — Acute haemorrhagic pancreatitis. Report of 11 consecutive cases treated with human serum albumin. — *Surg. Gyn. Obst.* 96, 169, (1953).
92. KEPES J. D., LORD G. A., FRENCH E. und VANDERLINDE R. J. — External pancreatic secretion. — *Gastroenterology* 31, 190, (1956).
93. KERN E. — Möglichkeiten und Grenzen der Fermentdiagnostik chirurgischer Pankreaserkrankungen. — *Arch. klin. Chir.* 282, 565, (1955).
94. KERSTNER G. — Stumpfe Pankreasrupturen. — *Zbl. Chir.* 78, 1652, (1953).
95. KINNEY T. D., KAUFMANN N. und KLAVINS J. V. — Regeneration of pancreatic acinin during ethionin administration. — *A. M. A. Arch. Path.* 60, 639, (1955).
96. KLEITSCH W. P. — Anatomy of the pancreas. — *A. M. A. Arch. Surg.* 71, 795, (1955).
97. KOSŁOWSKI L. — Autolysekrankheiten in der Chirurgie. — G. Thieme Verlag, Stuttgart, 1959.
98. LEMON H. M. und BYRNES W. W. — *J. Am. med. Ass.* 141, 254, (1949).
99. LESPERANCE P. — Le Diamox dans la pancréatite aiguë. — *Un. Med. Canad.* 87, 143, (1958). — Ref. aus *Excerpta Medica* 13, Sekt IX Jan. 1959.
100. LEWIS J. F. und WANGENSTEEN O. H. — Antibiotics in the treatment of acute hemorrhagic pancreatitis in dogs. — *Proc. Soc. exp. Biol.* 74, 453, (1950).
101. LICHTENSTEIN J. L. — The treatment of chronic pancreatitis. — *Gastroenterology* 33, 641, (1957).
102. LIN T. M. und GROSSMANN M. I. — Dose response relationship of pancreatic enzyme stimulants: pancreocymmin and metacholine. — *Am. J. Physiol.* 186, 52, (1956) Ref. aus *Gastroenterology* 32, 558, (1957).
103. MANCUSO M. und NATALINI E. — Osservazioni fisiologiche sulla secrezione esterna del pancreas. — *Ann. ital. Chir.* — R 32, 347, (1955). — Ref. aus *Kongressbl. Inn. Med.* 164, 308, (1956).
104. MARKS J. N. und TOMPSETT S. L. — *Quart. J. Med.* 27, 431, (1958) — The diagnosis of pancreatic disease, with special reference to a test of pancreatic secretion utilizing both secretin and pancreocymmin-stimulation.
105. Mc CALL und EINHOLD J. G. — *Surg. Gyn. Obst.* 80, 435, (1945).
106. MILLER J. M. und GINSBERG M. — Physiologic observations on a patient with an external pancreatic fistula. — *Arch. Surgery* 61, 346, (1950).
107. NARDI G. L. — Serum trypsin determination in pancreatic disease. — *J. Lab. a. clin. Med.* 52, 66, (1958).

147. STEPHENSON H. E. jr., PFEFFER R. B. und SAYPOL G. M. — Acute haemorrhagic pancreatitis. Report of a case with Cortisone treatment. — *Arch. Surg.* **65**, 307, (1952).
148. STUMPF H., WILENS S. und SOMOZA C. — Pancreatic lesions and peripancreatic fat necrosis in cortisone-treated rabbits. — *Lab. Invest.* **5**, 224 (1956). Ref. aus *Gastroenterology* **31**, 784, (1956).
149. TANKEL H. I. und HOLLANDER F. — The relation between pancreatic secretion and local blood flow: a review. — *Gastroenterology* **32**, 633, (1957).
150. TANKEL H. I., HOLLANDER F. und LESTER J. L. — Pancreatic response to histamine in dogs with gastrostomies. — *Am. J. Physiol.* **187**, 237, (1956).
151. TANKEL H. I., LESTER J. L., RICHMAN A. und HOLLANDER F. — A study of the pancreatic response to histamine in dogs with total gastrectomies. — *Gastroenterology* **32**, 642, (1957).
152. THISTLETHWAITE J. R. — The effect of Banthine vagotomy and subtotal gastrectomy upon pancreatic secretion. — *Surg. Gyn. Obst.* **93**, 332, (1955).
153. THOMPSON J. A. und DERRICK J. R. — The diagnosis and management of acute pancreatitis. — *Am. J. Surgery* **94**, 558, (1957).
155. THOMPSON C. M. und RODGERS L. R. — *Amer. J. med. Sci.* **223**, 469, (1952).
156. TOOLE H., CHRYSOPATHIS P. und PAPDIMITRIOU D. — Akute hämorrhagische nekrotische Parotis, hervorgerufen durch Pylpsininjektionen in den ductus parotidicus. — *Beitr. klin. Chir.* **195**, 109, (1957).
157. VOSSCHULTE K. — Probleme der Pankreaschirurgie. — *Arch. klin. Chir.* **282**, 544 (1955).
158. VUORI N. — *Nord. Med.* **53**, 631, (1955), Ref. aus *Medizinische* **45**, 1623, (1956).
159. WANG CH., ADLERSBERG D. und FELDMANN E. B. — Serum lipids in acute pancreatitis. — *Gastroenterology* **36**, 832, (1959).
160. WAPSHAW H. — Radiographic and other studies of the biliary and pancreatic ducts. — *Brit. J. Surg.* **43**, 132, (1955), Ref. aus *Gastroenterology* **31**, 229, (1956).
161. WARD J. und JAGER B. V. — Inhibition of pancreatic juice enzymes by DFP. — *Am. J. Med.* **17**, 125, (1954).
162. WATMAN R. N. — The inhibition of human pancreatic secretion by carbonic anhydrase inhibitor. — *Surgery* **39**, 337, (1956).
163. WAUGH J. M. — Surgical aspects of pancreatitis. — *Gastroenterology* **36**, 19, (1959).
164. WAUGH J. M. und LYNN T. E. — Clinical and surgical aspects of pancreatic pseudocysts. — *A. M. A. Arch. Surg.* **77**, 47, (1958).
165. WENGER J. und RASKIN H. F. — The diagnosis of cancer of the pancreas biliary tract and duodenum by combined Cytologic and secretory methods II The Sekretin Test.
166. WERLE E., TAUBER K., HARTENBACH W. und FORELL M. M. — Zur Frage der Therapie der Pankreatitis. — *Münch. med. Wschr.* **100/35**, 1265, (1958).

167. WERLE E. und APPEL W. — Isolierung eines natürlichen Inaktivators für Kallikrein und einige Proteasen aus Rinderleber. — Naturwissenschaft 3, 60, (1958).
168. WERLE E., MAIER L. und RINGELMANN E. — Hemmung von Proteinasen durch Kallikrein-Inaktivatoren. — Die Naturwissensch. 39, 328, (1952).
169. WHARTON G. K. und SLOAN L. E. — Pankreatitis. — Am. J. Gastroenterology 29, 245, (1958).
170. WITTE S., HEINKEL K., HENNING N. und DIRNBERGER P. — Das Verhalten der Blutgerinnungsfaktoren während der Äthioninpankreatitis der Ratte. — Zschr. ges. exp. Med. 121, 228, (1953).
171. WULSIN J. H. und SILVER V. E. — The intraductal secretory pressure of the pancreas in unanesthetized dogs. — Surgery 34 (1953), Ref. aus Surg. Gyn. Obst. 98, 361, (1954).

Lebenslauf.

Am 13. Januar 1912 wurde ich als Sohn des Studienrats Erwin Weidenbusch und seiner Frau Amalie, geb. Seuffert, in Wanne-Eickel in Westfalen geboren. Die höhere Schule besuchte ich in Berlin-Karlshorst und in Köln/Rhein. Ich widmete mich dem Studium der Medizin an den Universitäten in Köln, Kiel, Berlin und Frankfurt/Main. Mein medizinisches Vorexamen legte ich in Kiel, das Staatsexamen in Frankfurt/Main ab. Im Juni 1937 erhielt ich meine Approbation als Arzt. Bis zum Beginn des zweiten Weltkrieges war ich Assistent am Rudolf Virchow-Krankenhaus in Berlin. Während des Krieges war ich im Sanitätsdienst der Wehrmacht bei einer Sanitätskompanie und in einem Kriegslazarett. Als dienstverpflichteter Reichsbahnarzt geriet ich 1945 in Prag in Gefangenschaft, aus der ich 1946 zurückkehrte. Seit dieser Zeit bin ich als Arzt in freier Praxis tätig.



